

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

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 C

*Zerbaxa[®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur
Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	40
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte	41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden	48
4.2.5.3 Meta-Analysen	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	79
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	80
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	81
4.3.1.3.1.2 Klinisches Ansprechen - RCT	83

4.3.1.3.1.3	Mikrobiologisches Ansprechen – RCT	91
4.3.1.3.1.4	Superinfektion – RCT	95
4.3.1.3.1.5	Neue Infektion – RCT	97
4.3.1.3.1.6	Nebenwirkungen – RCT	99
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	109
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	111
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)	115
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	117
4.3.2	Weitere Unterlagen	120
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	120
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	120
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	120
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	121
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	121
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	123
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	124
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	125
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	125
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	126
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	129
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	132
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool - weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	134
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	134
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	141
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	142
4.3.2.3.3.1	Suszeptibilität – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	168
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	169
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	169
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	171
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	179
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	180

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	180
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	180
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	180
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	180
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	182
4.7	Referenzliste.....	183
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		189
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		196
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		201
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		220
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		247
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		261
Anhang 4-G : Zusätzliche Inhalte.....		274

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT für das zu bewertenden Arzneimittel	17
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung)	18
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006 (Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen) die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	20
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität.....	22
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung)	34
Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte	41
Tabelle 4-8: Überblick der in Modul 4 C dargestellten Analysen gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN006.....	52
Tabelle 4-9: Berechnungssystematik bei binären Endpunkten	54
Tabelle 4-10: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0	58
Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN006.....	61
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006).....	73
Tabelle 4-19: Studiendesign der Studie PN006	76
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006)	80
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	81

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen	83
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN006).....	85
Tabelle 4-27: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN006)	86
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mMITT-Population, PN006)	87
Tabelle 4-29: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim Klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (mMITT-Population, PN006).....	87
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population PN006).....	88
Tabelle 4-31: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN006).....	88
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN006).....	89
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mMITT-Population, PN006)	89
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population, PN006).....	90
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen	91
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mMITT-Population, PN006)	92
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ME-Population, PN006)	93
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion	95
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, mMITT-Population).....	96
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion/Neue Infektionen	97
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, mMITT-Population).....	98

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen	99
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-47: Übersicht der Behandlungsdauer der Safety-Population (PN006)	101
Tabelle 4-48: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population).....	102
Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)	103
Tabelle 4-50: Systematik zur Darstellung der UE nach SOC und PT	104
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)	105
Tabelle 4-52: Ergebnisse für SUE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)	106
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population).....	107
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)	107
Tabelle 4-55: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	110
Tabelle 4-56: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (PN006)	112
Tabelle 4-57: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (PN006)	113
Tabelle 4-58: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (PN006).....	114
Tabelle 4-59: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse, Tabelle 2 von 2 (PN006)	114
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen, Endpunkt Klinisches Ansprechen – Ergebnisse der Subgruppen Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006).....	116
Tabelle 4-61: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	118
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	121
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	121
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	122
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	123
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	125
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	125
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	126
Tabelle 4-70: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-71: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-72: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-73: Studienpool – weitere Untersuchungen	133
Tabelle 4-74: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-75: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-76: Charakterisierung der Studienpopulation nach Zentrum – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Studienpopulation nach Station – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulation nach Erreger – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-79: EUCAST Grenzwerte (Version 10.0).....	140
Tabelle 4-80: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Suszeptibilität – weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Suszeptibilität – Weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-83: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. aeruginosa)	145
Tabelle 4-84: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Meropenem-resistente P. aeruginosa).....	145
Tabelle 4-85: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN P. aeruginosa)	146
Tabelle 4-86: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN P. aeruginosa)	147
Tabelle 4-87: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Enterobacterales gesamt).....	148
Tabelle 4-88: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN Enterobacterales)	149
Tabelle 4-89: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN Enterobacterales)	150

Tabelle 4-90: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli)	151
Tabelle 4-91: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli mit ESBL-Phänotyp).....	152
Tabelle 4-92: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae)	153
Tabelle 4-93: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae mit ESBL-Phänotyp)	154
Tabelle 4-94: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. oxytoca)	154
Tabelle 4-95: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. oxytoca mit ESBL-Phänotyp).....	155
Tabelle 4-96: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis)	156
Tabelle 4-97: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis mit ESBL-Phänotyp).....	157
Tabelle 4-98: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. vulgaris).....	158
Tabelle 4-99: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (S. marcescens)	159
Tabelle 4-100: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (M. morgani).....	160
Tabelle 4-101: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. aerogenes)	161
Tabelle 4-102: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. cloacae)	162
Tabelle 4-103: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. freundii).....	163
Tabelle 4-104: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. koseri)	164
Tabelle 4-105: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität von Erregern mit höchster Priorität..	165
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin in Bezug auf die allgemeine Fragestellung (PN006)	173
Tabelle 4-107: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität.....	176
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	179
Tabelle 109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN006	247
Tabelle 110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kresken 2019	259
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN006.....	262
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kresken 2019	270
Tabelle 4-113: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite	274

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinisches Ansprechen in der Studie PN006 zur TOC- und LFU-Visite	45
Abbildung 2: Übersicht der Subpopulationen der Patienten mit komplizierten HWI in der Studie PN006.....	49
Abbildung 3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation	58
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 6: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens.....	172
Abbildung 7: Flow Chart der Studie PN0006	258

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
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATCC®	American Type Culture Collection
AWaRe	Access, Watch, and Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BIP	Baseline Infecting Pathogen (Baseline präsente uropathogene Erreger)
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitoren
BMI	Body Mass Index
C. freundii	Citrobacter freundii
C. koseri	Citrobacter koseri
CE	Clinically Evaluable (klinisch evaluierbar)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
cLUTI	Complicated lower urinary tract infection (komplizierte Infektion der unteren Harnwege)
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CrCl	Creatinin Clearance (Kreatinin-Clearance)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
cUTI	Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion)

Abkürzung	Bedeutung
DAO	Data-as-Observed
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EOT	End-of-Therapy
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Laktmasen)
EU	European Union (Europäische Union)
EUCAST	European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FSFV	First Subject First Visit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized estimating equation
HWI	Harnwegsinfektion
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
i. v.	Intravenös
IAI	Intraabdominelle Infektion
ICH E3	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Topic E 3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
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	Enterobacter aerogenes
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KBE	Koloniebildende Einheit

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
mMITT	Modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Patienten mit Ereignis/Anzahl der Erreger/Isolate
N	Anzahl der Patienten
n.b.	Nicht berechnet
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OR	Odds-Ratio
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
q48h	Alle 48 Stunden
qd	Einmal täglich
R	Resistent (EUCAST)

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
S. liquefaciens	Serratia liquefaciens
S. marcescens	Serratia marcescens
S	Sensibel
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFA	Treatment Failure Approach
TOC	Test-of-Cure (Test auf Heilung)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
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 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (HWI). 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 C betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C).

Datenquellen

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

Zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung wurde neben internen Informationssystemen und Datenbanken eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Search Portal durchgeführt. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte als relevante Studie die Zulassungsstudie PN006 identifiziert werden.

Bei der Studie PN006 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI oder akuter Pyelonephritis. Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cUTI-10-04 und CXA-cUTI-10-05). 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 01.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN006. 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 die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das Mikrobiologische Ansprechen in der mikrobiologisch evaluierbaren (ME)-Population zur Test-of-Cure (TOC)-Visite zu zeigen. In der Studie PN006 wurde Levofloxacin in einer Dosis von 750 mg eingesetzt, um die Ergebnisse unter Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam gegenüber einer potenziell hochwirksamen Vergleichstherapie zu untersuchen. Indem die Dosis von Levofloxacin auf 750 mg erhöht wird, steigt die antibakterielle Aktivität und das Potenzial für das Auftreten einer Resistenz sinkt. Das Studiendesign, inklusive der Dosis und Therapiedauer der Vergleichstherapie wurde mit der EMA und der FDA abgestimmt.

MSD sieht die Behandlung mit Levofloxacin in der Vergleichsgruppe der Studie PN006 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 3C.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für das zu bewertende 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 einerkomplizierten HWI	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
Prüfintervention	Ceftolozan/Tazobactam (1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden, 7 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 Morbidität 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
<p>a: Für die zVT „Patientenindividuelle antibiotische Therapie“ wurden vom G-BA weitere zu berücksichtigende Faktoren definiert: „lokales Erregerspektrum, (lokales) Resistenzprofil, Risiko für Infektion mit multiresistenten Erreger gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, Erregersensibilität (bei Vorliegen eines Antibiogramms)“. Im Rahmen der Selektion wurde auf eine Einschränkung hinsichtlich dieser Faktoren verzichtet, um eine möglichst breite Erfassung von Studien zu ermöglichen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HWI: Harnwegsinfektion; RCT Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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: Amoxicillin/Clavulansäure Ceftazidim/Avibactam Ceftazidim Cefepim Cefotaxim Ceftriaxon Ciprofloxacin Ertapenem 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
Publikationstyp	Abstracts, Poster, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen	A7
<p>a: Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie von Infektionen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, ist bei Kindern ein anderes Erregerspektrum mit anderen Resistenzen im Vergleich zu erwachsenen Patienten zu erwarten. Aus diesem Grund und auf Basis der Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten, wird beim Ursprung der klinischen Isolate auf erwachsene Patienten eingeschränkt.</p> <p>b: Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist eine breite geografische Verteilung der Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten.</p> <p>c: Intervention und Vergleichsintervention beziehen sich hier ausschließlich auf diejenigen Wirkstoffe, mit denen die klinischen Isolate in vitro behandelt wurden, nicht auf die Wirkstoffe, die die Patienten zuvor erhalten hatten.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; MHK: Minimale Hemmkonzentration</p>			

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

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

Bei der zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung eingeschlossenen Studie PN006 handelt es sich um eine RCT. Dies entspricht damit dem Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Darüber hinaus weist die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Allgemeine Fragestellung

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

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

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006 (Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen) die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Studie PN006 wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

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

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

Zusätzlich erfolgte für Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt, Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE eine Aufschlüsselung nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und ausgewählten Preferred Terms (PT). Hierbei ergaben sich in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin.

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

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

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

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

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

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

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

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

Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten *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-Lactamase, ESBL)-bildenden *Escherichia coli* (*E. coli*), ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) und ESBL-bildenden *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) Isolaten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Ceftriaxon, Amoxicillin/Clavulansäure sowie Ciprofloxacin. Gegenüber Ceftazidim, Cefepim sowie Levofloxacin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* Isolaten. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten.

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

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

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 Enterobacteriales 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 Levofloxacin mindestens gleichwertige Therapieoption darstellt.

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

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

sodass besonders in der frühen Behandlungsphase die kalkulierte antimikrobielle Therapie der Regelfall ist (3). Bei der Therapie einer schwerwiegenden Infektion beruht die Entscheidung über die Auswahl des richtigen Antibiotikums folglich auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf multiresistente Erreger (MRE), unter Berücksichtigung des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seinen Komorbiditäten sowie der lokalen Resistenzsituation (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 (4–7). Innerhalb Europas weist die Resistenzsituation je nach Spezies und Antibiotikagruppe große Unterschiede auf (8). 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 Erreger sind entsprechend gegen alle vier Antibiotikagruppen resistent. Besonders kritisch sind Infektionen durch Erreger mit Carbapenem-Resistenzen, die in Deutschland häufiger bei *P. aeruginosa* auftreten (10). 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 *Escherichia coli* (*E. coli*)

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 (9).

oder *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), wurde Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum innerhalb der Access, Watch, and Reserve (AWaRe) Gruppen durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) eingeordnet, wonach es nur in bestimmten begrenzten Therapiesituationen eingesetzt werden sollte (11).

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) und bei denen im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch die Leitlinien empfohlen wird (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.) (2):

Bei der komplizierten HWI 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*)
- *Serratia marcescens* (*S. marcescens*)

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

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

Intervention

Die Bestimmung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam erfolgt über die Erhebung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Die MHK beschreibt die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die nötig ist, um das Wachstum des Infektionserregers zu verhindern. Folglich wird im Testansatz eine Spanne an Ceftolozan/Tazobactam-Konzentrationen untersucht. Anhand von MHK-Grenzwerten des European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erfolgt schließlich die Einordnung eines Erregers gegenüber Ceftolozan/Tazobactam zu den Kategorien sensibel (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) und resistent (R). Aufgrund der in der Regel fehlenden antimikrobiellen Wirksamkeit von Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI), werden diese im Testansatz konstant eingesetzt. Für den BLI Tazobactam beträgt die Konzentration konstant 4 mg/l (12).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zVT (13). 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 3C):

- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ceftazidim/Avibactam
- Ceftazidim
- Cefepim
- Cefotaxim
- Ceftriaxon
- Ciprofloxacin
- Ertapenem
- 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 den BLI Clavulansäure beträgt die Konzentration konstant 2 mg/l und für die BLI Avibactam und Tazobactam 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 HWI.

Intervention

Für die Behandlung der komplizierten HWI beträgt die empfohlene Dosis 1 g Ceftolozan und 0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden, für 7 Tage (2).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie für die unter Kodierung C betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C) (13).

MSD sieht die Behandlung mit Levofloxacin in der Vergleichsgruppe der Studie PN006 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 3C.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit einer komplizierten HWI	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
Prüfintervention	Ceftolozan/Tazobactam (1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden, 7 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 Morbidität 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
<p>a: Für die zVT „Patientenindividuelle antibiotische Therapie“ wurden vom G-BA weitere zu berücksichtigende Faktoren definiert: „lokales Erregerspektrum, (lokales) Resistenzprofil, Risiko für Infektion mit multiresistenten 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; HWI: Harnwegsinfektion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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: Amoxicillin/Clavulansäure Ceftazidim/Avibactam Ceftazidim Cefepim Cefotaxim Ceftriaxon Ciprofloxacin Ertapenem 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
<p>a: Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie von Infektionen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, ist bei Kindern ein anderes Erregerspektrum mit anderen Resistenzen im Vergleich zu erwachsenen Patienten zu erwarten. Aus diesem Grund und auf Basis der Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten, wird beim Ursprung der klinischen Isolate auf erwachsene Patienten eingeschränkt.</p> <p>b: Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist eine breite geografische Verteilung der Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten.</p> <p>c: Intervention und Vergleichsintervention beziehen sich hier ausschließlich auf diejenigen Wirkstoffe, mit denen die klinischen Isolate in vitro behandelt wurden, nicht auf die Wirkstoffe, die die Patienten zuvor erhalten hatten.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; MHK: Minimale Hemmkonzentration</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR]). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien werden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (14). 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 Unternehmen 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, 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 werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Unterabschnitt 4-D4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, 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.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

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.

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird die relevante Subpopulation der Patienten mit komplizierten HWI in der eingeschlossenen Studie PN006 anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Diagnose, Region, Hautfarbe, Ethnie, Bakteriämie zu Baseline, vorherige Antibiotika-Therapie, Body Mass Index (BMI), Kreatinin-Clearance (CrCl), Katheter zu Baseline und ESBL-bildende Enterobacterales zu Baseline.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (15). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen (16).

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
<p>a: Die UE gesamt sind nicht patientenrelevant, die Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend, wohingegen die zusätzlich dargestellten SOC und ausgewählte PT (siehe Tabelle 4-50) patientenrelevant sind.</p> <p>PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Im Allgemeinen verlaufen HWI nicht lebensbedrohlich. In seltenen Fällen kann sich die Infektion jedoch zu einer Bakteriämie bzw. Urosepsis entwickeln, welche wiederum mit einer hohen Mortalität einhergehen (17, 18). 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 der Studie PN006 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“ (15). Entsprechend ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Morbidität

Komplizierte HWI sind eine häufige Ursache für Krankenhausaufenthalte und sind mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten sowie einer erheblichen wirtschaftlichen Belastung des Gesundheitssystems verbunden (19, 20). Von einer komplizierten HWI spricht man, wenn Faktoren vorliegen, die einen schweren Verlauf der Erkrankung oder Folgeschäden begünstigen. Das können z. B. anatomische Besonderheiten oder Funktionsstörungen des Harntraktes sein oder auch relevante Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine Immunschwäche (21).

Ursache einer komplizierten HWI können grundsätzlich unterschiedliche Erreger sein, das Spektrum ist deutlich breiter als bei einer unkomplizierten HWI und die Bakterien sind häufiger resistent gegen Antibiotika (3, 21). Insgesamt dominieren gramnegative Erreger, u. a. der am häufigsten auftretende *E. coli* oder *P. aeruginosa* aber auch grampositive Erreger treten auf (21, 22). Aufgrund des breiten Erregerspektrums und der Resistenzsituation ist bei Verdacht auf eine komplizierte HWI grundsätzlich eine Urinkultur indiziert, um die antibiotische Therapie an das mikrobiologische Testergebnis anpassen zu können (3).

Typisch auftretende Symptome einer komplizierten HWI sind Dysurie, Inkontinenz/imperativer Harndrang oder suprapubische Schmerzen. Weitere Anzeichen und unspezifische Symptome umfassen u. a. Fieber, Unwohlsein, Flankenschmerz, akute Hämaturie und Beckenbeschwerden (21, 22, 18). Die zuvor genannte Symptomatik wurde im Rahmen der Studie PN006 erhoben, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der nur eingeschränkten Aussagekraft bei der Betrachtung einzelner Symptome wurden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt (siehe Anhang 4-G).

Die Hauptziele der antibakteriellen Therapie bei der komplizierten HWI sind, analog zu anderen bakteriellen Infektionen, die Heilung bzw. eine Symptomreduktion und das Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung und damit einhergehenden Komplikationen, wie beispielsweise einer neuen Infektion oder Superinfektion (22).

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

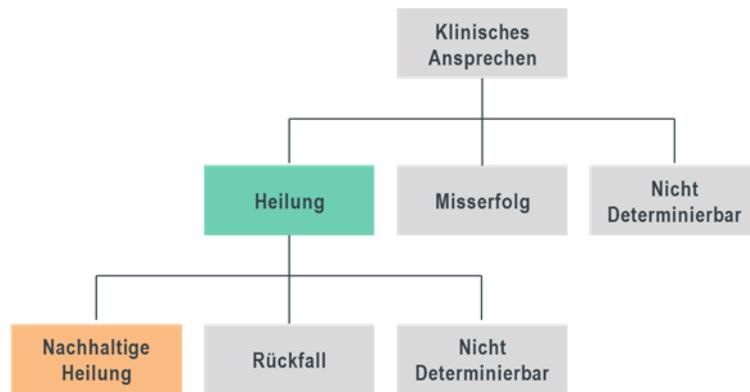
Das Klinische Ansprechen eines Patienten ist ein vom Prüfarzt bewerteter Endpunkt, der die Symptomatik und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt.

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 (23). Dies entspricht der Operationalisierung im vorliegenden Dossier.

In der Studie PN006 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 (sieben \pm zwei Tage nach der letzten Dosis) und der Late-Follow-Up (LFU)-Visite (28 bis 35 Tage nach der letzten Dosis). Die Beurteilung zur EOT- und TOC-Visite erfolgte in den drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar.. Bei der LFU-Visite wurden die Patienten einer der folgenden Kategorien zugeordnet: Nachhaltige Heilung, Rückfall, Nicht Determinierbar (24).

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 mit Antibiotika notwendig sein. Ein Misserfolg lag dagegen vor, wenn die Symptome der Infektion anhielten bzw. wiederkehrten, sodass eine Behandlung notwendig war oder wenn UE zu einem Abbruch der Studienmedikation und der Einnahme eines anderen Arzneimittels führten. 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 (24).



Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC

Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU

Abbildung 1: Klinisches Ansprechen in der Studie PN006 zur TOC- und LFU-Visite

Quelle: 25

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 (15). Somit ist das klinische Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt im Anwendungsgebiet der komplizierten HWI 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, 26). 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 (23). Zudem ist das mikrobiologische Ansprechen entscheidend für den

weiteren Therapieverlauf. In der aktuellen Draft-Guideline der EMA wird speziell bei HWI eine Dokumentation des mikrobiologischen Ansprechens explizit gefordert. Zudem sollen die Erreger in der Urinkultur des Patienten bis auf Speziesebene identifiziert werden (23).

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 HWI 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 der Studie PN006 lag eine Superinfektion vor, wenn während der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer Urinkultur eines Patienten ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach (24).

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 HWI 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 intraabdominelle Infektionen (IAI), komplizierte HWI und akute Pyelonephritis am 11.01.2019 (Beratungsanforderung 2018-B-233) benannte der G-BA Superinfektion ebenfalls als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt (13).

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 HWI 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 Studie PN006 lag eine neue Infektion vor, wenn nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer Urinkultur 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 (16). Üblicherweise erfolgt in der frühen Nutzenbewertung die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Nebenwirkungen über die UE, die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten waren. Diesem Vorgehen wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Es wurden alle UE betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zur LFU-Visite (28 bis 35 Tage nach Gabe der letzten 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 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) (27, 28).

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

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

Die 95 %-KI wurden 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 PN006 (Allgemeine Fragestellung)

Populationen

Alle in diesem Modul dargestellten Analysen der Studie PN006 basieren auf der Subpopulation der Patienten mit komplizierten HWI (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Populationen in der Studie PN006, welche nachfolgend beschrieben werden.

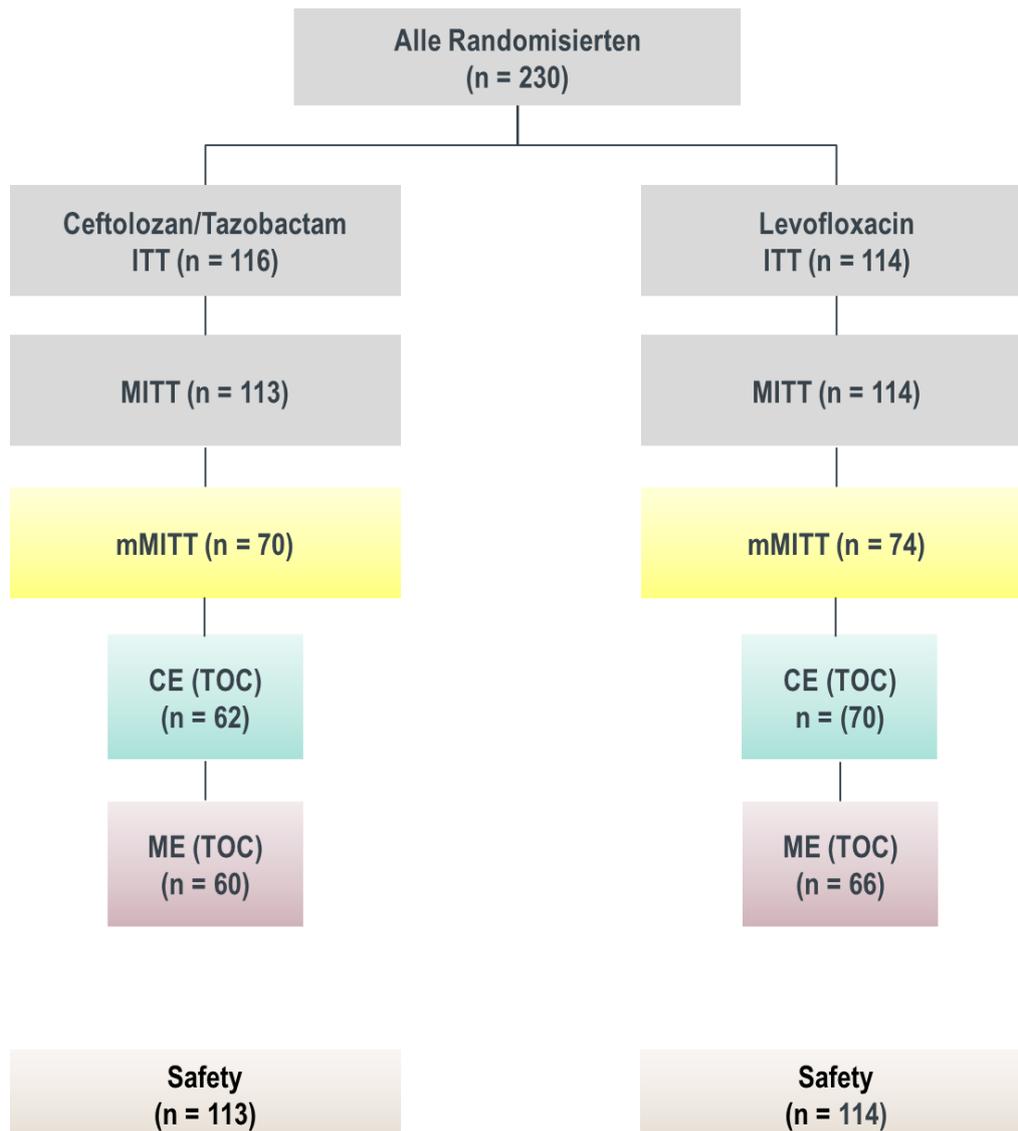


Abbildung 2: Übersicht der Subpopulationen der Patienten mit komplizierten HWI in der Studie PN006

Quelle: 25

CE: Klinisch evaluierbar; ITT: Intention to Treat Population; 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.

Safety

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

Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. Drei Patienten, welche der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe zugeordnet wurden, erhielten keine Studienmedikation.

Modifizierte Intention to Treat

Die Modifizierte Intention to Treat (MITT)-Population ist eine Subpopulation der ITT-Population und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten.

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.

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 und bei denen (3) mindestens ein bakterieller Erreger der komplizierten HWI aus der Urinprobe zu Baseline isoliert wurde.

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 mMITT-Population dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der mMITT-Population wurden Patienten eingeschlossen, welche (4) sich bis einschließlich der TOC-Visite an das Studienprotokoll hielten und (5) zur TOC-Visite ein auswertbares klinisches Ergebnis (entweder Heilung oder Misserfolg) aufwiesen (oder vor der TOC-Visite als Misserfolg eingestuft wurden).

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

Mikrobiologisch Evaluierbar

Die ME-Population zum Zeitpunkt der TOC-Visite stellt eine Teilmenge der CE-Population zur TOC-Visite dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der CE-Population wurden Patienten eingeschlossen, bei denen (6) ein bakterieller Erreger der komplizierten HWI in der Urinkultur eindeutig identifiziert oder ausgeschlossen werden konnte.

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 PN006 durchgeführt:

- EOT: Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation
- TOC: sieben (\pm zwei) Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation
- LFU: 28 bis 35 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation

Tabelle 4-8 zeigt einen Überblick über die dargestellten Analysen im vorliegenden Anwendungsgebiet, gegliedert, nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN006. 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 C dargestellten Analysen gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN006

Endpunkt	Population					Auswertungszeitpunkt			
	ITT	mMITT	CE	ME	Safety	Behandlungsphase	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	
Nebenwirkungen									
UE, SUE, Schwere UE, Therapieabbruch wegen UE						x		x	
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; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOC: Test-Of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis									

In der Studie PN006 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 in der Studie PN006 ein sekundärer Endpunkt. Ergänzend werden als Nebenanalyse die mMITT- und die CE-Population zur TOC-Visite sowie Nebenanalysen zur LFU-Visite dargestellt.

Für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen wird als Hauptanalyse im vorliegenden Anwendungsgebiet die mMITT-Population zur TOC-Visite verwendet. Das Mikrobiologische Ansprechen zur TOC-Visite war in der Studie PN006 der primäre Endpunkt. Die Analyse basierend auf der ME-Population wird als Nebenanalyse dargestellt.

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

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

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

Auswertungsmethoden

Die Ergebnisse der PN006 Studie 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	Levofloxacin	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-OR inklusive dazugehöriges KI (log Peto-OR)
	Kein Ereignis	Kein Ereignis	Effektschätzer, KI und p-Werte werden nicht berechnet
	100 %	100 %	RR und Peto-OR betragen 1 Es wird kein KI berechnet
	$\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in der Ceftolozan/ Tazobactam Gruppe und/oder Levofloxacin Gruppe		Peto-OR inklusive dazugehöriges KI (log Peto-OR)
In allen anderen Fällen			RR inklusive dazugehöriges 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 Levofloxacin-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-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.

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

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.

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

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Auswertungen zu Endpunkten auf Basis unterschiedlicher Populationen und Auswertungszeitpunkte lassen sich zwar durchaus als Sensitivitätsanalyse ansehen, werden jedoch mit 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 (16). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 3).

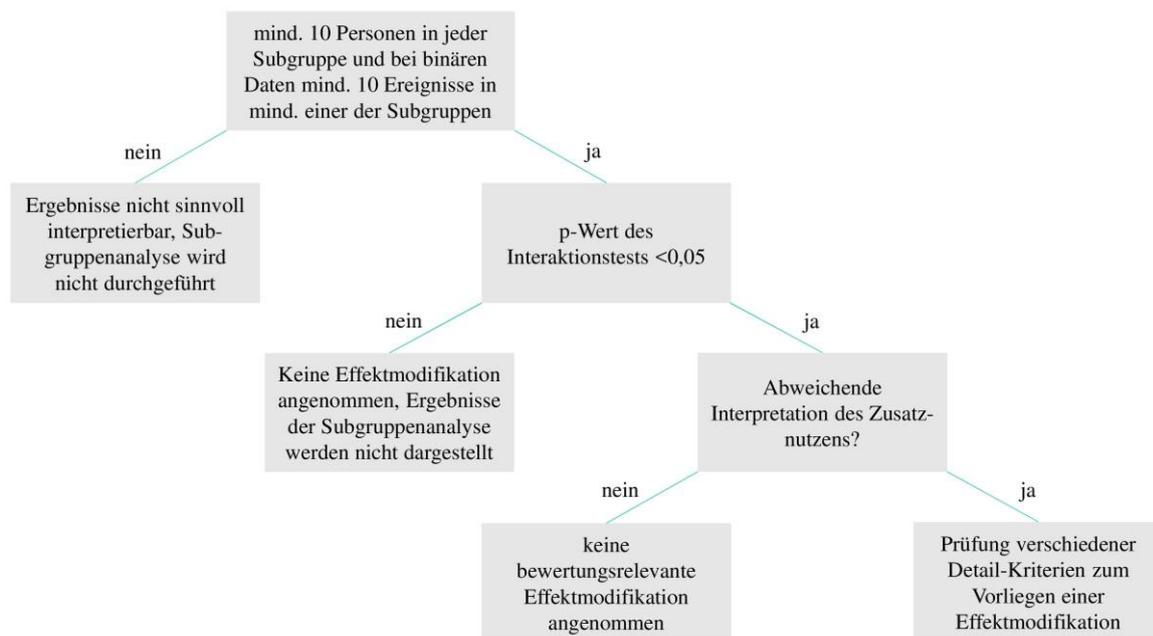


Abbildung 3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation
Quelle: 25

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 (16):

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

	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin	
	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 zehn 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 Gesamtpopulation 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 (29). Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Subgruppen in confirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (30–32):

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

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

Analysierte Subgruppen

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

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (18 Jahre – < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre – < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Osteuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt vs. Südamerika)

dargestellt. Die Darstellung des Subgruppenmerkmals Krankheitschwere ist für die komplizierten HWI nicht sinnvoll, da es sich bereits um die schwere Form der Erkrankung handelt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die folgenden präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (18 Jahre – < 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre – < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- CrCl (≥ 50 ml/min vs. < 50 ml/min)
- Bakteriämie zu Baseline (ja vs. nein)
- Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05)
- Levofloxacin-Empfindlichkeit (Resistent vs. Sensibel vs. Intermediär)

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

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN006

Subgruppenmerkmal	Mikrobiologisches 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
Region ^a (Osteuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt vs. Südamerika)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (18 Jahre - < 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
CrCl (≥ 50 ml/min vs. < 50 ml/min)	Präspezifiziert	Post hoc
Bakteriämie zu Baseline (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Studiennummerb (CXA-cUTI-10- 04 vs. CXA-cUTI-10-05)	Präspezifiziert	Post hoc
Levofloxacin-Empfindlichkeit (Resistent vs. Sensibel vs. Intermediär)	Präspezifiziert	Post hoc
<p>a: Stratifizierungsfaktor</p> <p>b: Nicht im Rahmen der Subgruppenanalysen präspezifiziert, sondern als supportive Analyse. Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cUTI-10-04 und CXA-cUTI-10-05). 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 01.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN006 (24). Dementsprechend ist die Betrachtung der einzelnen Protokolle als eigenständige Studie nicht sachgerecht und es erfolgt die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse analog zum CSR.</p> <p>CrCl: Kreatinin-Clearance; CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: Europäische Zulassungsbehörde; FDA: Food and Drug Administration</p>		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist 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. Lüthmann, D. Boulkhemair, 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.

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 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 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PN006 (CXA-cUTI-10-04/CXA-NP-11-05) ^a	ja	ja	abgeschlossen	35 Tage	<u>Interventionsarm:</u> Ceftolozan/ Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan/ 500 mg Tazobactam) als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 7 Tage <u>Kontrollarm:</u> Levofloxacin 750 mg/Tag als i. v. Infusion für 7 Tage
<p>a: Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cUTI-10-04 und CXA-cUTI-10-05). In Absprache mit der FDA und der EMA erfolgte, implementiert durch das Protokoll-Amendment am 01.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN006. Dementsprechend ist die Betrachtung der einzelnen Protokolle als eigenständige Studie nicht sachgerecht und es erfolgt die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse analog zum CSR.</p> <p>CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: Europäische Zulassungsbehörde; FDA: Food and Drug Administration</p>					

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Nicht zutreffend

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 erfüllte eine Publikation bzw. Studie die Einschlusskriterien (Abbildung 4). Es handelt sich hierbei um die Publikation von Wagenlehner et al. zur Phase-III-Studie CXA-cUTI-10-04/CXA-cUTI-10-05 (ASPECT-cUTI) (26). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

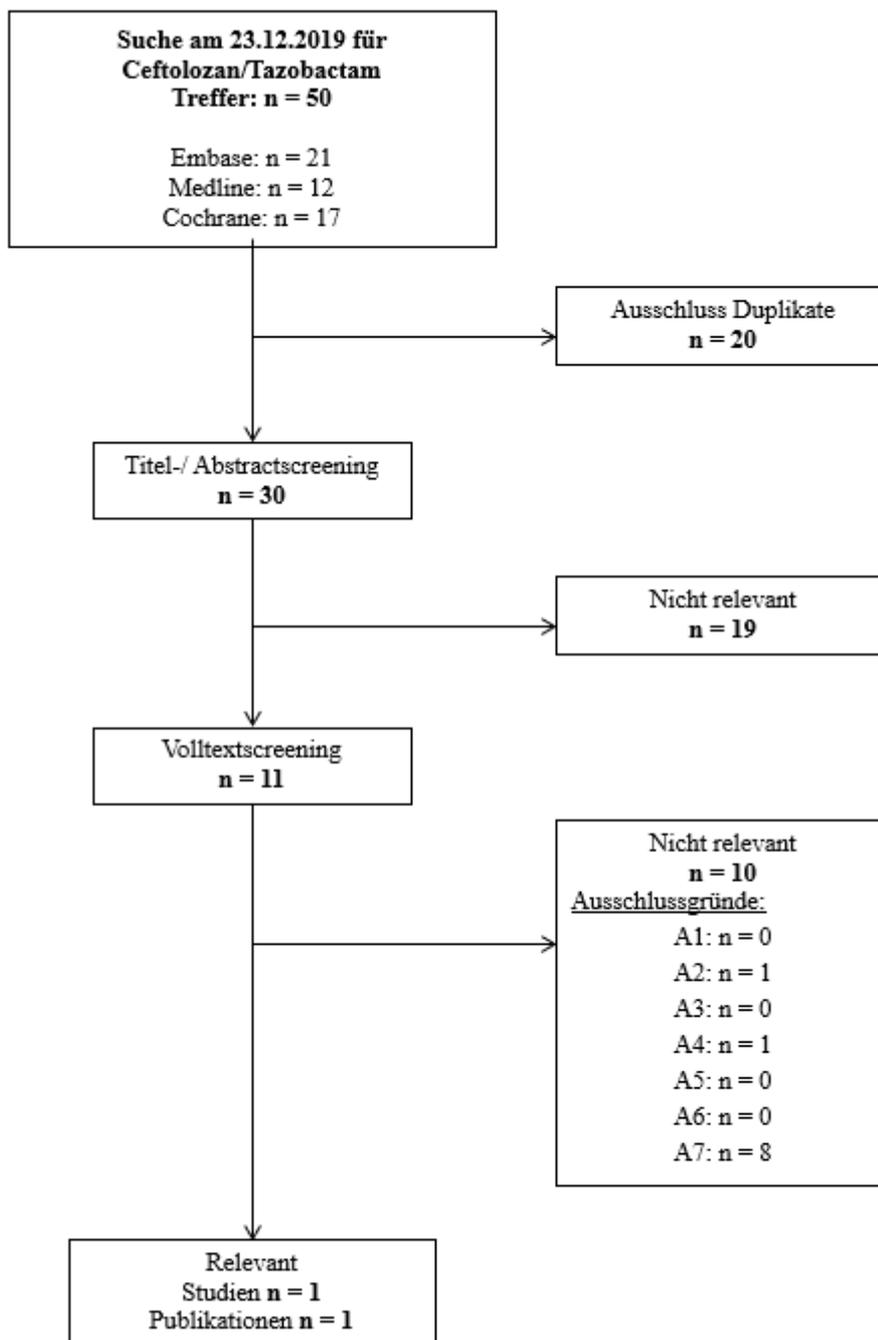


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PN006	clinicaltrials.gov (33) EU-CTR (34, 35) ICTRP (36) PharmNet.Bund (37)	ja	ja (26)	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 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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						
PN006	ja	ja	nein	ja (24)	ja clinicaltrials.gov (33) EU-CTR (34, 35)(34, 35) ICTRP (36)(36) PharmNet.Bund (37)(37)	ja (26)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PN006	Prospektiv Randomisiert Doppelblind Multizentrisch Phase III	Erwachsene Patienten mit komplizierten HWI (einschließlich akuter Pyelonephritis)	Ceftolozan/ Tazobactam (N ^a = 543) Levofloxacin (N ^a = 540) Patienten mit komplizierten HWI: Ceftolozan/ Tazobactam (N ^a = 116) Levofloxacin (N ^a = 114)	Behandlung mit Ceftolozan/ Tazobactam oder Levofloxacin für sieben Tage mit möglicher Verlängerung auf neun 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 (± zwei) Tage nach EOT <u>LFU-Visite:</u> 28 bis 35 Tage nach EOT	Die Studie wurde in 135 Zentren in 25 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika sowie Rest der Welt durchgeführt. Studienbeginn: 28.07.2011 ^b Studienende: 29.05.2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC in der ME-Population <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC in der mMITT- Population <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> Mikrobiologisches Ansprechen zu LFU in der mMITT- und der ME-Population Klinisches Ansprechen zu EOT, TOC und LFU in der mMITT- und der ME-Population Superinfektion Neue Infektion

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Mikrobiologisches Ansprechen pro Erreger UE
<p>a: Anzahl der Patienten: ITT-Population</p> <p>b: First Subject First Visit (FSFV)</p> <p>CE: Klinisch evaluierbar; EOT: End-of-Therapy; FSFV: First Subject First Visit; HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; N: Gesamtzahl der Patienten; ME: Mikrobiologisch evaluierbar; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Ceftolozan/Tazobactam	Levofloxacin
PN006	<p>Jeder randomisierte Patient erhielt alle acht ± zwei Stunden (q8h) insgesamt vier (drei aktive und eine dummy) intravenöse (i. v.) Infusionen pro Tag, über sieben Tage mit möglicher Verlängerung auf neun Tage:</p> <p>Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan und 500 mg Tazobactam):</p> <p>1. Tagesdosis als 60-minütige Ceftolozan/Tazobactam-Infusion und gleichzeitige 90-minütige Dummy-Infusion (Placebo zu Levofloxacin)</p> <p>2. und 3. Tagesdosis als 60-minütige Ceftolozan/Tazobactam-Infusion</p>	<p>Jeder randomisierte Patient erhielt alle acht ± zwei Stunden (q8h) insgesamt vier (eine aktive und drei dummy) intravenöse (i. v.) Infusionen pro Tag, über sieben Tage mit möglicher Verlängerung auf neun Tage:</p> <p>Levofloxacin 750 mg:</p> <p>1. Tagesdosis als 90-minütige Levofloxacin-Infusion und gleichzeitige 60-minütige Dummy-Infusion (Placebo zu Ceftolozan/Tazobactam)</p> <p>2. und 3. Tagesdosis als 60-minütige Dummy-Infusion (Placebo zu Ceftolozan/Tazobactam)</p> <p>Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30 – 50 ml/min) wurde die Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam auf 750 mg i. v. q8h und von Levofloxacin auf 750 mg i. v. q48h reduziert.</p>
CrCl: Kreatinin-Clearance; i. v.: intravenös; q8h: alle 8 Stunden; q48h: alle 48 Stunden		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006)

Charakteristikum	Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b =116	Levofloxacin N ^b = 114
Geschlecht, n^c (%)		
Männlich	80 (69,0)	72 (63,2)
Weiblich	36 (31,0)	42 (36,8)
Alter		
Mittelwert (SD)	63,8 (15,1)	63,9 (15,8)
Median [Min; Max]	64,5 [22,0; 91,0]	66,0 [24,0; 87,0]
Alter (18 - < 65 vs 65 - < 75 vs ≥ 75 Jahre), n^c (%)		
≥ 18 und < 65	58 (50,0)	50 (43,9)
≥ 65 und < 75	31 (26,7)	32 (28,1)
≥ 75	27 (23,3)	32 (28,1)
Alter (18 - < 45 vs 45 - < 65 vs ≥ 65 Jahre), n^c (%)		
≥ 18 und < 45	13 (11,2)	14 (12,3)
≥ 45 und < 65	45 (38,8)	36 (31,6)
≥ 65	58 (50,0)	64 (56,1)
Erkrankung zu Baseline, n^c (%)		
cLUTI	116 (100,0)	114 (100,0)
Pyelonephritis	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b =116	Levofloxacin N ^b = 114
Region, n^c (%)		
Osteuropa	89 (76,7)	93 (81,6)
Nordamerika	8 (6,9)	3 (2,6)
Rest der Welt	13 (11,2)	12 (10,5)
Südamerika	6 (5,2)	6 (5,3)
Hautfarbe, n^c (%)		
Weiß	95 (81,9)	97 (85,1)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (2,6)	1 (0,9)
Asiaten	10 (8,6)	11 (9,6)
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	8 (6,9)	5 (4,4)
Ethnie, n^c (%)		
Hispanisch oder Latino	8 (6,9)	9 (7,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	98 (84,5)	89 (78,1)
Nicht zutreffend	10 (8,6)	16 (14,0)
Bacteriämie zu Baseline, n^c (%)		
Ja	1 (0,9)	0 (0,0)
Nein	115 (99,1)	114 (100,0)
BMI		
Patienten mit Daten	115	114
Mittelwert (SD)	27,0 (5,1)	27,3 (4,9)
Median [Min; Max]	26,5 [16,6; 49,1]	26,9 [15,8; 47,8]
Kreatinin-Clearance		
Patienten mit Daten	115	114
Mittelwert (SD)	81,9 (34,3)	84,8 (30,2)
Median [Min; Max]	75,6 [23,1; 255,7]	80,8 [34,9; 180,4]
Kreatinin-Clearance, n^c (%)		
≥ 80 ml/min (normal)	52 (44,8)	60 (52,6)
≥ 50 - < 80 ml/min (milde Einschränkung)	45 (38,8)	42 (36,8)
≥ 30 - < 50 ml/min (moderate Einschränkung)	15 (12,9)	12 (10,5)
<30 ml/min (schwere Einschränkung)	3 (2,6)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,9)	0 (0,0)
Kreatinin-Clearance, n^c (%)		
≥ 50 ml/min	97 (83,6)	102 (89,5)
< 50 ml/min	18 (15,5)	12 (10,5)
Unbekannt	1 (0,9)	0 (0,0)
Vorherige Antibiotika-Therapie, n^c (%)		
Ja	8 (6,9)	0 (0,0)
Nein	108 (93,1)	114 (100,0)
Katheter zu Baseline, n^c (%)		
Ja	16 (13,8)	12 (10,5)
Nein	100 (86,2)	102 (89,5)
Enterobacterales, n^c (%)		
ESBL-bildende	12 (10,3)	22 (19,3)
Kein ESBL-Bildner	42 (36,2)	42 (36,8)
Fehlend	62 (53,4)	50 (43,9)
a: Datenschnitt: 07. November 2013		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
c: Anzahl an Patienten pro Kategorie		
BMI: Body Mass Index; CLUTI: komplizierte Infektion der unteren Harnwege; ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase; HWI:		

Charakteristikum	Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b =116	Levofloxacin N ^b = 114
Harnwegsinfektion; 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.

Studiendesign

Bei der Studie PN006 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI oder akuter Pyelonephritis. Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cUTI-10-04 und CXA-cUTI-10-05). 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 01.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN006 (24). 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 die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das mikrobiologische Ansprechen in der ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen.

Levofloxacin ist gemäß deutscher Fachinformation zur Therapie von komplizierten HWI bei einer Dosis von 500 mg täglich für sieben bis 14 Tage zugelassen (38). Gemäß deutscher S3-Leitlinie kann die Therapie bei höheren Dosen wie 750 mg einmal täglich, auf fünf Tage verkürzt werden (39). Dieses Therapieregime spiegelt sich auch in der US-amerikanischen Fachinformation wider (40). In der Studie PN006 wurde Levofloxacin in einer Dosis von 750 mg eingesetzt, um die Ergebnisse unter Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam gegenüber einer potenziell hochwirksamen Vergleichstherapie zu untersuchen. Indem die Dosis von Levofloxacin auf 750 mg erhöht wird, steigt die antibakterielle Aktivität und das Potenzial für das Auftreten einer Resistenz sinkt (41). Das Studiendesign, inklusive der Dosis und Therapiedauer der Vergleichstherapie wurde mit der EMA und der FDA abgestimmt.

Tabelle 4-19: Studiendesign der Studie PN006

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 HWI (einschließlich Pyelonephritis) Erhebung der Ausgangswerte (inklusive Urinprobe) Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe	Verblindete i. v. Verabreichung der Studientherapie (Ceftolozan/Tazobactam 1500mg q8h oder Levofloxacin 750mg qd) Die Dauer der Behandlung beträgt sieben Tage (Die Behandlung kann bis maximal neun Tage verlängert werden) Erhebung der Symptome der komplizierten HWI und der UE	Erhebung der Morbiditätspunkte und der UE	Patienten kehren für die Erhebung der Morbiditätspunkte und der UE zum jeweiligen Studienzentrum zurück	Finale Erhebung der Morbiditätspunkte und der UE
EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; i. v.: intravenös; LFU: Late-Follow-up; q8h: alle 8 Stunden; qd: einmal täglich; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Screening (Baseline)

Innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe der Studienmedikation findet eine Eignungsüberprüfung (inklusive Urinprobe) 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 sieben Tagen gegeben werden. Die Behandlung kann bis maximal neun Tage verlängert werden (nur bei Patienten mit medizinischen Eingriffen in den Harnwegen).

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 (\pm zwei) Tagen nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden.

Late-Follow-up-Visite

Die LFU-Visite sollte 28 bis 35 Tage nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden. Das Zeitfenster der LFU-Visite wurde auf 21 bis 42 Tage erweitert (erstes globales Amendment 01.08.2013 des statistischen Analyseplans). Die Einschätzung des Wohlbefindens des Patienten im Rahmen der LFU-Visite kann telefonisch durchgeführt werden, wenn beim Patienten keine positive Urinkultur zur TOC-Visite vorlag, keine labordiagnostischen Abnormalitäten aufgetreten sind, kein Nachweis einer rekurrenten oder persistenten HWI zur TOC-Visite und keine verpasste TOC-Visite. Wenn der Patient im Rahmen des Telefoninterviews Symptome einer komplizierten HWI oder akuten Pyelonephritis berichtet, muss eine persönliche Untersuchung vereinbart werden.

Patientencharakteristika (Intention to Treat Population)

Insgesamt wurden in der Studie PN006 in der Subpopulation der Patienten mit komplizierten HWI 230 Patienten randomisiert, davon 116 Patienten in den Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 114 Patienten in den Levofloxacin-Arm. Von den 116 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm erhielten 113 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die Safety-Population eingeschlossen. Im Levofloxacin-Arm waren 114 Patienten in der Safety-Population.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum. Aufgrund der großen Anzahl an Studienzentren und der kleinen Anzahl an Patienten pro Zentrum wurde für die primäre Analyse als Stratifizierungsvariable die Region verwendet.

In beiden Behandlungsgruppen kamen die Patienten mit akuter Pyelonephritis zum größten Teil aus Osteuropa (jeweils 73,9 % der Patienten). Im Interventionsarm kamen die Patienten zu 4,0 % aus Nordamerika, zu 4,0 % aus Südamerika und zu 12,7 % aus dem Rest der Welt. Im Vergleichsarm kamen die Patienten zu 5,2 % aus Nordamerika, zu 9,2 % aus Südamerika und zu 11,7 % aus dem Rest der Welt.

50,0 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 43,9 % der Patienten im Levofloxacin-Arm waren jünger als 65 Jahre. 26,7 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 28,1 % der Patienten im Levofloxacin-Arm waren älter als 65 Jahre und jünger als 75 Jahre. 23,3 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 28,1 % der Patienten im Levofloxacin-Arm waren älter als 75 Jahre.

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

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

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Nachfolgend finden sich Erläuterungen warum MSD die Behandlung mit Levofloxacin in der Vergleichsgruppe der Studie PN006 als die vom G-BA festgelegte zVT, patientenindividuelle

antibiotische Therapie, ansieht, und daher die Gesamtstudienpopulation der Studie PN006 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Medizinische Rationale

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

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 best verfügbaren Therapien darstellt. Die Wahl soll auf den Ergebnissen einer oder mehreren früheren Studien, ärztlicher Meinung, indikationsspezifischer Leitlinien relevanter Fachgesellschaften und der zu erwartenden lokalen Resistenzsituation beruhen. Die Vergleichssubstanz sollte zudem für die klinische Praxis in der Europäischen Union (EU) relevant sein (23).

Antibiotika-Einsatz in Deutschland

Fluorchinolone spielen eine bedeutende Rolle in der Behandlung der HWI. Gerade bei den nosokomialen Infektionen sind sie laut Punktprävalenzstudie des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) in deutschen Krankenhäusern mit 30,4 % bzgl. der Anzahl der Anwendungen die Antibiotikaklasse, die am häufigsten eingesetzt wurde. Im Vergleich dazu wurden die Carbapeneme mit 5,8 % und Cephalosporine der 3. Generation mit 7,4 % verwendet (42).

Fazit

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Levofloxacin als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Subpopulation der Studie PN006 nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Studie PN006 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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PN006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie PN006 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie PN006 adäquat durchgeführt, die Gruppenteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie PN006 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006)

Studie	Gesamtmortalität	Morbidität				Lebensqualität	Nebenwirkungen ^a
		Klinisches Ansprechen	Mikrobiologisches Ansprechen	Superinfektion	Neue Infektion		
PN006	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

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

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
PN006	In der Studie PN006 wurde die Anzahl verstorbener Patienten im Rahmen der UE erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-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 4-23: 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
PN006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Gesamtmortalität zur Late-Follow-up-Visite (Safety-Population)

Innerhalb der Safety-Population war bis Studienende 1 Patient (0,9%) mit Blasenkrebs im Ceftolozan/Tazobactam-Arm der Studie PN006 und kein Patient (0,0%) im Levofloxacin-Arm verstorben.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Klinisches Ansprechen - RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PN006	<p>Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite wird durch die drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar klassifiziert. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen:</p> <p>Heilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutliche Verbesserung (definiert als Verringerung der Schwere aller Symptome und Anzeichen der komplizierten HWI im Vergleich zu Baseline und keine Verschlechterung und keine Behandlung mit Antibiotika nach EOT), vollständiges Auflösen oder Reduktion der Symptome UND • Keine zusätzliche oder alternative Behandlung der komplizierten HWI mit Antibiotika <p>Misserfolg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistenz von mindestens einem Symptom oder Anzeichen der komplizierten HWI oder Wiederauftreten von (neuen) Symptomen oder Anzeichen der komplizierten HWI, sodass eine zusätzliche oder alternative Behandlung der komplizierten HWI mit Antibiotika notwendig war, ODER • UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation und der Einnahme eines anderen Arzneimittels führten <p>Nicht Determinierbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten für die Evaluation verfügbar <p>In den folgenden Auswertungen für das klinische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Heilung (Misserfolg oder nicht determinierbares Ergebnis) verglichen.</p> <p>Für die TOC-Visite werden zusätzlich die Gründe, welche dazu geführt haben, dass ein Patient keine Heilung hatte, dargestellt. Bei der Kategorie „Nicht Determinierbar“ wird hierbei nach „Beobachtet Nicht Determinierbar“ und „Imputiert Nicht Determinierbar“ unterschieden. Ein „beobachtetes nicht determinierbares Ergebnis“ bedeutet, dass im Case Report Form explizit die Eingabe „Nicht Determinierbar“ erfolgte. Falls gar keine Eingabe im Case Report Form erfolgte, wurde der Patient als „Imputiert Nicht Determinierbar“ gewertet.</p> <p>Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite wird durch die drei Kategorien nachhaltige Heilung, Rückfall und Nicht Determinierbar klassifiziert. Nur Patienten, welche zur TOC-Visite als geheilt angesehen wurden nahmen an einer Beurteilung des klinischen Ansprechens zur TOC-Visite teil. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen:</p> <p>Nachhaltige Heilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der komplizierten HWI seit der TOC-Visite <p>Rückfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten von Anzeichen und/oder Symptomen der komplizierten HWI <p>Nicht Determinierbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten für die Evaluation verfügbar

Studie	Operationalisierung
	<p>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 (bspw. Rückfall, nicht determinierbares Ergebnis, Misserfolg übernommen von einem früheren Zeitpunkt) verglichen.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (ITT-Population) <p>Nebenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (mMITT-Population) • Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (CE-Population) • Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (ITT-Population) • Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (mMITT-Population) • Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (CE-Population)
	<p>CE: Klinisch evaluierbar; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure</p>

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

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

Tabelle 4-25: 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
PN006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWT ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	113	85 (75,2)	114	81 (71,1)	1,06 [0,90; 1,24]	0,495

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
TFA Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen (bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde), Nicht Determinierbar waren oder bei denen die Angaben fehlten, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet
EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite 85 Patienten (75,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 81 Patienten (71,1 %) im Levofloxacin-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,06 (95 %-KI: [0,90; 1,24]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,495$).

Tabelle 4-27: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b = 113	Levofloxacin N ^b = 114
Klinisches Ansprechen		
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	14 (12,4)	22 (19,3)
Unerwünschte Ereignisse	2 (1,8)	1 (0,9)
Persistenz	11 (9,7)	20 (17,5)
Fehlend	1 (0,9)	1 (0,9)
Nicht Determinierbar	14 (12,4)	11 (9,6)
Aufgrund eines UE - akuter Harnstau	0 (0,0)	1 (0,9)
Klinisches Ansprechen kann aufgrund einer Epizystosomie schwer beurteilt werden	0 (0,0)	1 (0,9)
Kein Wachstum und unzureichende Pyurie	1 (0,9)	0 (0,0)
Studie vorzeitig abgebrochen, obwohl teilweise eine Verbesserung der Symptome vorlag	1 (0,9)	0 (0,0)
Sterile Urinkultur zur Screening Visite	1 (0,9)	0 (0,0)
Patient hat Einverständnis zurückgezogen	0 (0,0)	1 (0,9)
Urinkultur zu Screening entspricht nicht den Vorgaben des Protokolls	0 (0,0)	1 (0,9)
Fehlend	11 (9,7)	7 (6,1)
a: Datenschnitt: 07. November 2013		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat.		

Innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite wurden 14 Patienten (12,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 22 Patienten (19,3 %) im Levofloxacin-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 14 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm wurde bei 2 Patienten (1,8 %) ein UE beobachtet und 11 Patienten (9,7 %) zeigten ein Andauern der Erkrankung. 1 Patient (0,9%) wurde aufgrund fehlender Information als nicht geheilt gewertet. Bei den 22 Patienten im Levofloxacin-Arm traten bei 1 Patient (0,9 %) UE auf. Bei 20 Patienten (17,5 %) dauerte die Erkrankung weiter an und 1 Patient (0,9 %) war fehlend.

Insgesamt galten innerhalb der ITT-Population 14 Patienten (12,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 11 Patienten (9,6 %) im Levofloxacin-Arm als Nicht Determinierbar. Die Gründe hierfür sind in beiden Armen sehr unterschiedlich und können der Tabelle 4-27 entnommen werden. In den meisten Fällen konnte der Grund in beiden Armen aufgrund fehlender Information nicht festgestellt werden (9,7 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 6,1 % der Patienten im Levofloxacin-Arm).

Nebenanalysen

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mMITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	70	60 (85,7)	74	61 (82,4)	1,05 [0,91; 1,20]	0,517
a: Datenschnitt: 07. November 2013 b: Anzahl an Patienten: mMITT-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 d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.						

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite 60 Patienten (85,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 61 Patienten (82,4 %) im Levofloxacin-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,05 (95 %-KI: [0,91; 1,20]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,517$).

Tabelle 4-29: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim Klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (mMITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b = 70	Levofloxacin N ^b = 74
Kategorie		
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	8 (11,4)	12 (16,2)
Unerwünschte Ereignisse	2 (2,9)	1 (1,4)
Persistenz	5 (7,1)	11 (14,9)
Fehlend	1 (1,4)	0 (0,0)
Nicht Determinierbar	2 (2,9)	1 (1,4)
Kein Wachstum und unzureichende Pyurie	1 (1,4)	0 (0,0)
Patient hat Einverständnis zurückgezogen	0 (0,0)	1 (1,4)
Fehlend	1 (1,4)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 07. November 2013 b: Anzahl an Patienten: mMITT-Population HWI: Harnwegsinfektion; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.		

Innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite wurden 8 Patienten (11,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 12 Patienten (16,2 %) im Levofloxacin-Arm als nicht geheilt gewertet. Von diesen wurden im Ceftolozan/Tazobactam-Arm bei 2 Patienten (2,9 %) ein UE beobachtet und 5 Patienten (7,1 %) zeigten ein Andauern der Erkrankung. Ein Patient (1,4 %)

wurde aufgrund fehlender Information als nicht geheilt gewertet. Bei den 12 Patienten mit Misserfolg im Levofloxacin-Arm traten bei 1 Patient (1,4 %) UE auf. Bei 11 Patienten (14,9 %) dauerte die Erkrankung weiter an.

Insgesamt galten innerhalb der mMITT-Population 2 Patienten (2,9 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 1 Patient (1,4 %) im Levofloxacin-Arm als Nicht Determinierbar. Bei 1 Patient (1,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm wurde kein Wachstum und eine unzureichende Pyurie festgestellt. Ein weiterer Patient (1,4 %) wurde aufgrund fehlender Information als Nicht Determinierbar eingeordnet. Im Levofloxacin-Arm hatte 1 Patient (1,4 %) seine Einwilligung zurückgezogen und wurde deshalb als Nicht Determinierbar eingestuft.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	62	56 (90,3)	70	58 (82,9)	1,09 [0,95; 1,24]	0,230

a: Datenschnitt: 07. November 2013
b: Anzahl an Patienten: CE-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet
CE: Klinisch evaluierbar; DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall;
TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite 56 Patienten (90,3 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 58 Patienten (82,9 %) im Levofloxacin-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,09 (95 %-KI: [0,95; 1,24]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,230$).

Tabelle 4-31: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b = 62	Levofloxacin N ^b = 70
Kategorie		
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	6 (9,7)	12 (17,1)
Unerwünschte Ereignisse	1 (1,6)	1 (1,4)
Persistenz	5 (8,1)	11 (15,7)

a: Datenschnitt: 07. 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; HWI: Harnwegsinfektion.

Innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite wurden 6 Patienten (9,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 12 Patienten (17,1 %) im Levofloxacin-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 6 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm wurde bei 1 Patient (1,6 %) ein UE beobachtet und 5 Patienten (8,1 %) zeigten ein Andauern der Erkrankung. Bei den 12 Patienten im Levofloxacin-Arm traten bei 1 Patient (1,4 %) UE auf. Bei 11 Patienten (15,7 %) dauerte die Erkrankung weiter an.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	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	102	79 (77,5)	102	69 (67,6)	1,15 [0,97; 1,37]	0,102

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur, einem Rückfall beim klinischen Ansprechen und Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als nicht geheilt gewertet
DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der ITT-Population zur LFU-Visite 79 Patienten (77,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 69 Patienten (67,6 %) im Levofloxacin-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,15 (95 %-KI: [0,97; 1,37]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,102$).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mMITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	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	68	56 (82,4)	72	54 (75,0)	1,10 [0,92; 1,30]	0,296

a: Datenschnitt: 07. November 2013
b: Anzahl an Patienten: mMITT-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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur, einem Rückfall beim klinischen Ansprechen und Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als nicht geheilt gewertet
DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der mMITT-Population zur LFU-Visite 56 Patienten (82,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 54 Patienten (75,0 %) im Levofloxacin-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,10 (95 %-KI: [0,92; 1,30]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,296$).

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	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	53	51 (96,2)	54	50 (92,6)	1,04 [0,95; 1,13]	0,429

a: Datenschnitt: 07. November 2013
b: Anzahl an Patienten: CE-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur, einem Rückfall beim klinischen Ansprechen und Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als nicht geheilt gewertet
CE: Klinisch Evaluierbar; DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der CE-Population zur LFU-Visite 51 Patienten (96,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 50 Patienten (92,6 %) im Levofloxacin-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,04 (95 %-KI: [0,95; 1,13]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,429$).

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Mikrobiologisches Ansprechen– RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PN006	<p>Das mikrobiologische Gesamtansprechen eines Patienten wurde basierend auf dem individuellen mikrobiologischen Ansprechen jedes Erregers bei der TOC-Visite bestimmt.</p> <p><u>Mikrobiologische Heilung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten gelten als geheilt, wenn alle Baseline Erreger als eliminiert gelten (Eradikation) <ul style="list-style-type: none"> ○ Eradikation: Eradikation tritt ein, wenn eine Abwesenheit des Baseline Erregers festgestellt wird ($< 10^3$ KBE/ml). <p><u>Mikrobiologischer Misserfolg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der mikrobiologische Misserfolg tritt ein, sobald ein Baseline Erreger als persistent gilt <ul style="list-style-type: none"> ○ Persistenz: Persistenz liegt vor, wenn der Baseline-Erreger weiterhin in einer zum Zeitpunkt EOT oder später entnommenen Probe nachgewiesen wird ($> 10^3$ KBE/ml). <p><u>Nicht Determinierbar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es war keine interpretierbare Urin Probe für eine Kultur verfügbar. <p>In den folgenden Auswertungen für das mikrobiologische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Mikrobiologischen Heilung oder Mutmaßlichen Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung (Mikrobiologischer Misserfolg oder mutmaßlicher Misserfolg, Nicht Determinierbar) verglichen.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite (mMITT Population) <p>Nebenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite (ME-Population) <p>EOT: End-of-Therapy; KBE: Koloniebildende Einheit; ME: Mikrobiologisch evaluierbar; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure</p>

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

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

Tabelle 4-36: 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
PN006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mMITT-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	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	70	50 (71,4)	74	36 (48,6)	1,48 [1,12; 1,97]	0,007

a: Datenschnitt: 07. November 2013
b: Anzahl an Patienten: mMITT-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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
TFA Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen (bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde), Nicht Determinierbar waren oder bei denen die Angaben fehlten, wurden als Misserfolg gewertet
EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite 50 Patienten (71,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 36 Patienten (48,6 %) im Levofloxacin-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,48 (95 %-KI: [1,12; 1,97]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,007$).

Nebenanalyse

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ME-Population, PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	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	60	46 (76,7)	66	35 (53,0)	1,45 [1,10; 1,90]	0,008

a: Datenschnitt: 07. November 2013

b: Anzahl an Patienten: ME-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

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet

DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als Misserfolg gewertet

DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; ME: Mikrobiologisch evaluierbar; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der ME-Population zur TOC-Visite 46 Patienten (76,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 35 Patienten (53,0 %) im Levofloxacin-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,45 (95 %-KI: [1,10; 1,90]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,008$).

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Superinfektion – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion

Studie	Operationalisierung
PN006	<p>Alle Erreger, die nach dem Baseline Assessment isoliert werden und nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern gezählt werden können, werden als Superinfektion eingestuft. Für eine Klassifizierung als Superinfektion müssen die Erreger außerdem bestimmte Schwellenwerte überschreiten ($\geq 10^5$ KBE/ml).</p> <p>Die auftretende Infektion wird als Superinfektion eingestuft, wenn ein Erreger in einer post Baseline Kultur isoliert wird, der nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern zu zählen ist, während der Patient weiterhin das Studienpräparat einnimmt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der mMITT-Population und beziehen sich auf den Behandlungszeitraum</p>
KBE: Koloniebildende Einheit; 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 4-40: 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
PN006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, mMITT-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Superinfektion	70	3 (4,3)	74	3 (4,1)	1,15 [0,24; 5,47]	0,857

a: Datenschnitt: 07. November 2013
b: Anzahl an Patienten: mMITT-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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der mMITT-Population 3 Patienten (4,3 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 3 Patienten (4,1 %) im Levofloxacin-Arm eine Superinfektion. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,15 (95 %-KI: [0,24; 5,47]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,857$).

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

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

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

4.3.1.3.1.5 Neue Infektion – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion/Neue Infektionen

Studie	Operationalisierung
PN006	<p>Alle Erreger, die nach dem Baseline Assessment isoliert werden und nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern gezählt werden können, werden als Neuinfektion eingestuft. Für eine Klassifizierung als er Neuinfektion müssen die Erreger außerdem bestimmte Schwellenwerte überschreiten ($\geq 10^5$ KBE/ml).</p> <p>Die auftretende Infektion wird als Neuinfektion eingestuft, wenn in einer Kultur, die nach Abschluss der Einnahme des Studienpräparats angelegt wird, ein Erreger isoliert wird, der nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern zu zählen ist.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der mMITT-Population und beziehen sich auf den Zeitpunkt zwischen Behandlungsende und Studienende.</p>
KBE: Koloniebildende Einheit; 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 4-43: 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
PN006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, mMITT-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Neue Infektion	70	13 (18,6)	74	6 (8,1)	2,35 [0,93; 5,91]	0,070

a: Datenschnitt: 07. November 2013
b: Anzahl an Patienten: mMITT-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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Hamwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN006 hatten innerhalb der mMITT-Population 13 Patienten (18,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 6 Patienten (8,1 %) im Levofloxacin-Arm eine neue Infektion. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 2,35 (95 %-KI: [0,93; 5,91]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,070$).

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

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

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

4.3.1.3.1.6 Nebenwirkungen – RCT

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

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
PN006	<p>Hauptanalyse</p> <p><u>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</u> Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel sein.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</u> Ein <u>SUE</u> war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE</u> Ein schweres UE war definiert als UE, das den Patienten erheblich einschränkt, den Patienten in der Ausübung von Alltagstätigkeiten beeinträchtigt oder einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Zustand trotz symptomatischer Therapie hat.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE</u> Ein Therapieabbruch wegen eines UE war definiert als UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine Darstellung nach SOC und ausgewählten PT (siehe Tabelle 4-50) für UE gesamt, SUE, UE und Therapieabbrüche wegen eines UE UE wurden in der Studie PN006 nach MedDRA, in der Version 14.1, kodiert.</p> <p>Alle Auswertungen zu UE erfolgten auf Grundlage der Safety-Population.</p> <p>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</p>

Studie	Operationalisierung
	werden können, dargestellt.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN006						
UE gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen eines UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE nach SOC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Für Auswertungen der UE wurde die Safety-Population verwendet. Die Safety-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten („as treated“). Für die Patienten mit komplizierten HWI in der Studie PN006 umfasst die Safety-Population im Ceftolozan/Tazobactam-Arm 113 Patienten und im Levofloxacin-Arm 114 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 116 Patienten dem Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 114 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.</p> <p>HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. 5 Patienten welche der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe und 6 Patienten, welche der Levofloxacin-Gruppe zugeordnet wurden, erhielten keine Studienmedikation. 1 Patient erhielt nicht die Studienmedikation, zu der er randomisiert wurde. Die Zuordnung erfolgte in die Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe, aber der Patient wurde mit Levofloxacin behandelt. Somit hat eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und im Levofloxacin-Arm 6,67 Tage.

Das Verzerrungspotenzial ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-47: Übersicht der Behandlungsdauer der Safety-Population (PN006)

Dauer der Behandlung	Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b = 113	Levofloxacin N ^b = 114
Therapiedauer (Tage)^c		
N ^d	113	114
Mittelwert (SD)	5,53 (1,95)	5,41 (2,01)
Median (Q1; Q3)	6,67 (4,67; 6,71)	6,67 (4,06; 6,71)
Min, Max	0,54; 8,40	0,01; 6,87
a: Datenschnitt: 07. 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 HWI: Harnwegsinfektion; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

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

Hauptanalyse

Gesamtraten zu Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen eines Unerwünschten Ereignisses

Tabelle 4-48: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Unerwünschte Ereignisse	113	36 (31,9)	114	35 (30,7)	1,01 [0,68; 1,48]	0,979
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	113	6 (5,3)	114	3 (2,6)	2,05 [0,51; 8,28]	0,315
Schwere unerwünschte Ereignisse	113	2 (1,8)	114	2 (1,8)	1,01 [0,14; 7,50]	0,994
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	113	2 (1,8)	114	2 (1,8)	0,87 [0,10; 7,23]	0,898

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall.

UE waren im Rahmen der Studie PN006 innerhalb der Safety-Population bei 36 Patienten (31,9 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 35 Patienten (30,7 %) im Levofloxacin-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,01 (95 %-KI: [0,68; 1,48]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,979$).

SUE traten im Rahmen der Studie PN006 innerhalb der Safety-Population bei 6 Patienten (5,3 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 3 Patienten (2,6 %) im Levofloxacin-Arm auf. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 2,05; 95 %-KI: [0,51; 8,28]; $p = 0,315$).

Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN006 innerhalb der Safety-Population bei 2 Patienten (1,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Levofloxacin-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Levofloxacin von 1,01 (95 %-KI: [0,14; 7,50]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,994$).

Therapieabbrüche wegen eines UE traten im Rahmen der Studie PN006 innerhalb der Safety-Population bei 2 Patienten (1,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Levofloxacin-Arm auf. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 0,87; 95 %-KI: [0,10; 7,23]; $p = 0,898$).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)

Studie: komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Unerwünschte Ereignisse	113	32 (28,3)	114	31 (27,2)	1,00 [0,66; 1,51]	0,998
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	113	4 (3,5)	114	1 (0,9)	3,43 [0,58; 20,21]	0,174
Schwere unerwünschte Ereignisse	113	1 (0,9)	114	2 (1,8)	0,52 [0,05; 5,00]	0,569
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	113	2 (1,8)	114	2 (1,8)	0,87 [0,10; 7,23]	0,898

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall.

Bei der Auswertung der UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Auswertung der gesamten UE.

Hauptanalyse

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen eines Unerwünschten Ereignisses gegliedert nach Systemorganklasse und Preferred Term

Im Folgenden werden UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE gegliedert nach SOC dargestellt. Die Systematik zur Darstellung im Dossier richtet sich im Folgenden nach dem in Tabelle 4-50 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-50: 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 \geq 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
SUE	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT \geq 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Schwere UE	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT \geq 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Therapieabbruch wegen eines UE	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT \geq 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schweres unerwünschte Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	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	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49]	0,480
Herzerkrankungen	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	7,82 [0,15; 394,75]	0,304
Endokrine Erkrankungen	113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,12 [0,00; 6,29]	0,298
Augenerkrankungen	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	6,84 [0,14; 345,90]	0,337
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	113	17 (15,0)	114	9 (7,9)	1,89 [0,87; 4,13]	0,110
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	113	8 (7,1)	114	2 (1,8)	3,94 [0,81; 19,16]	0,090
Leber- und Gallenerkrankungen	113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Erkrankungen des Immunsystems	113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	113	7 (6,2)	114	11 (9,6)	0,61 [0,25; 1,50]	0,284
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49]	0,480
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	113	2 (1,8)	114	2 (1,8)	0,82 [0,10; 7,13]	0,861
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	113	2 (1,8)	114	3 (2,6)	0,68 [0,12; 4,00]	0,669
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	113	2 (1,8)	114	0 (0,0)	7,91 [0,49; 127,60]	0,145
Erkrankungen des Nervensystems	113	8 (7,1)	114	4 (3,5)	1,70 [0,56; 5,21]	0,350
Psychiatrische Erkrankungen	113	2 (1,8)	114	1 (0,9)	1,57 [0,16; 15,81]	0,700
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	113	5 (4,4)	114	7 (6,1)	0,68 [0,21; 2,17]	0,509
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	113	1 (0,9)	114	1 (0,9)	1,06 [0,07; 17,05]	0,969
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	7,82 [0,15; 394,75]	0,304
Gefäßerkrankungen	113	4 (3,5)	114	3 (2,6)	1,34 [0,35; 5,19]	0,670

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall.

In der Studie PN006 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (Tabelle 4-51).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für SUE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Augenerkrankungen	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	6,84 [0,14; 345,90]	0,337
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	113	2 (1,8)	114	2 (1,8)	1,03 [0,14; 7,50]	0,978
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	113	2 (1,8)	114	0 (0,0)	7,91 [0,49; 127,60]	0,145
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	6,84 [0,14; 345,90]	0,337

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall.

In der Studie PN006 zeigte sich bei Betrachtung der SUE bei keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (Tabelle 4-52).

Schwere Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a		Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
		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 Gastrointestinaltrakts		113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,317
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	6,84 [0,14; 345,90]	0,337

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall.

In der Studie PN006 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (Tabelle 4-53).

Therapieabbruch wegen eines Unerwünschten Ereignisses nach Systemorganklasse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006, Safety-Population)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a		Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
		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 Gastrointestinaltrakts		113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Erkrankungen des Immunsystems		113	0 (0,0)	114	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,21]	0,331
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	7,82 [0,15; 394,75]	0,304
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		113	1 (0,9)	114	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49]	0,480

a: Datenschnitt: 07. 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
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konfidenzintervall.

In der Studie PN006 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (Tabelle 4-54).

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die in Tabelle 4-11 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran`s-Q-Statistik gewählt.

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

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 19 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-55). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa einem falsch-positiven Ergebnis in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurde ein positiver Interaktionstest. 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 62,3% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen 37,7%.

Tabelle 4-55: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	19
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	1
Anzahl statistisch zu erwartender falsch-positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	1
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens einem falsch-positiven Interaktionstests^b	62,3 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch-positiven Interaktionstest^b	37,7 %
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 8 Subgruppen = Es wurden keine Testungen durchgeführt, da nur ein Patient in der Population der Patienten mit komplizierten HWI der Studie PN006 verstarb Morbidity: 4 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen abzüglich 18 „n. c.“ = 14 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 4 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen abzüglich 27 „n. c.“ = 5 Testungen Insgesamt: 19 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>HWI: Harnwegsinfektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD</p>	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend des strukturierten, mehrstufigen Vorgehens zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 3) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgenden Tabellen zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie PN006 durchgeführt wurden (Tabelle 4-56 bis Tabelle 4-59).

Insgesamt wurde ein positiver Interaktionstest beobachtet:

Endpunktkategorie Morbidität (Tabelle 4-56 bis Tabelle 4-57)

Endpunkt Klinisches Ansprechen

- Positiver Interaktionstest ($p = 0,040$) bei der Subgruppe Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05)

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

Tabelle 4-56: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe				
	Geschlecht	Alter (18 - < 65 vs 65 - < 75 vs ≥ 75 Jahre)	Alter (18 - < 45 vs 45 - < 65 vs ≥ 65 Jahre)	Region	Kreatinin-Clearance zu Baseline
Morbiditätsendpunkte					
Klinisches Ansprechen ^b	0,088	0,453	0,103	n.c.	0,315
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	0,312	0,708	0,734	n.c.	0,871
Superinfektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Neue Infektion ^c	0,068	0,698	n.c.	n.c.	0,319
a: Datenschnitt: 07. November 2013					
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population					
c: Anzahl an Patienten: mMITT-Population					
HWI: Harnwegsinfektion; 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 4-57: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe		
	Bacteriämie zu Baseline	Studiennummer	Levofloxacin Suszeptibilität
Morbiditätsendpunkte			
Klinisches Ansprechen ^b	n.c.	0,040^d	n.c.
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	n.c.	0,363	n.c.
Superinfektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.
Neue Infektion ^c	n.c.	0,175	n.c.
a: Datenschnitt: 07. November 2013 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: mMITT-Population d: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 HWI: Harnwegsinfektion; 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 4-58: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe				
	Geschlecht	Alter (18 - < 65 vs 65 - < 75 vs ≥ 75 Jahre)	Alter (18 - < 45 vs 45 - < 65 vs ≥ 65 Jahre)	Region	Kreatinin-Clearance zu Baseline
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,399	0,283	0,794	n.c.	0,189
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 07. November 2013 HWI: Harnwegsinfektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.					

Tabelle 4-59: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse, Tabelle 2 von 2 (PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe		
	Bacteriämie zu Baseline	Studiennummer	Levofloxacin Suszeptibilität
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,858	n.c.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 07. November 2013 HWI: Harnwegsinfektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.			

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

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

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

Endpunktkategorie Morbidität

Endpunkt Klinisches Ansprechen

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen, Endpunkt Klinisches Ansprechen – Ergebnisse der Subgruppen Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN006)

Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin		p-Wert für Interaktions- ^e Test (I ²)
Heilung	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d	
Studiennummer	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]		
CXA-cUTI-10-04	65	45 (69,2)	62	47 (75,8)	0,91 [0,74; 1,13]	0,407	0,040
CXA-cUTI-10-05	48	40 (83,3)	52	34 (65,4)	1,27 [1,01; 1,61]	0,043	(76,30 %)

a: Datenschnitt: 07. November 2013
 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population
 c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
 d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
 e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet
 TFA Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen (bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde), Nicht Determinierbar waren oder bei denen die Angaben fehlten, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet
 EOT: End-of-Therapy; HWI: Harnwegsinfektion; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure.

Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05)

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von $p=0,040$ ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin in der Subgruppe der Patienten der Studiennummer CXA-cUTI-10-04 ein RR von 0,91 (95 %-KI: [0,74; 1,13]; $p = 0,407$) kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Subgruppe der Patienten der Studiennummer CXA-cUTI-10-05 zeigt sich mit einem RR von 1,27 (95 %-KI: [1,01; 1,61]; $p = 0,043$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Klinisches Ansprechen durch die Studiennummer (CXA-cUTI-10-04 vs. CXA-cUTI-10-05) als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests ausgegangen. Des Weiteren zeigt sich bei der Subgruppe nach Protokoll keine weitere Effektmodifikation. Bei der Interpretation ist außerdem zu beachten, dass aufgrund der gemeinsamen Auswertung der beiden Protokolle die Fallzahl in jedem einzelnen Protokoll reduziert wurde und somit nicht als eigenständige Studie angesehen werden kann. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der prospektiven, randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Phase-III-Studie PN006 im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI untersucht. Als primäres Ziel wurde die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das Mikrobiologische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie PN006 zusammengefasst:

Tabelle 4-61: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

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

Gesamtmortalität

Innerhalb der Safety-Population waren bis Studienende ein Patient (0,9 %) mit Blasenkrebs im Ceftolozan/Tazobactam-Arm der Studie PN006 und kein Patient (0,0 %) im Levofloxacin-Arm verstorben.

Klinisches Ansprechen

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

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

- Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (mMITT-Population)
(RR: 1,05; 95 %-KI: [0,91; 1,20]; $p = 0,517$)
- Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (CE-Population)
(RR: 1,09; 95 %-KI: [0,95; 1,24]; $p = 0,230$)
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (ITT-Population)
(RR: 1,15; 95 %-KI: [0,97; 1,37]; $p = 0,102$)
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (mMITT-Population)
(RR: 1,10; 95 %-KI: [0,92; 1,30]; $p = 0,296$)
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (CE-Population)
(RR: 1,04; 95 %-KI: [0,95; 1,13]; $p = 0,429$)

Mikrobiologisches Ansprechen

Innerhalb der mMITT-Population zeigte sich beim Mikrobiologischen Ansprechen zur TOC-Visite ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin (RR: 1,48; 95 %-KI: [1,12; 1,97]; $p = 0,007$). Die durchgeführte Nebenanalyse auf Basis der ME-Population war hierbei konsistent zu den Erkenntnissen auf Basis der mMITT-Population (RR: 1,45; 95 %-KI: [1,10; 1,90]; $p = 0,008$).

Superinfektion

Für den Endpunkt Superinfektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (RR: 1,15; 95 %-KI: [0,24; 5,47]; $p = 0,857$).

Neue Infektion

Für den Endpunkt Neue Infektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (RR: 2,35; 95 %-KI: [0,93; 5,91]; $p = 0,070$).

Nebenwirkungen

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

- UE gesamt: (RR: 1,01; 95 %-KI: [0,68; 1,48]; $p = 0,979$)
- SUE: (RR: 2,05; 95 %-KI: [0,51; 8,28]; $p = 0,315$)

- Schwere UE: (RR: 1,01; 95 %-KI: [0,14; 7,50]; p = 0,994)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (RR: 0,87; 95 %-KI: [0,10; 7,23]; p = 0,898)

Bei der Sensitivitätsanalyse der Auswertung der UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Auswertung der gesamten UE.

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

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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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 (43)	nein	ja	abgeschlossen	Dauer der Probensammlung: 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 (44)	nein	ja	abgeschlossen	Dauer der Probensammlung: 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 4-8 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 4-70 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 4-70 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 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: 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 (43). 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 (44). 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 5). Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 346) wurden die verbleibenden 941 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-12) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 792 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 149 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Die Studie Seifert, 2018 wurde als relevant für die vorliegende Fragestellung eingestuft, wurde jedoch ausgeschlossen, da mit der Studie von Kresken, 2019 aktuellere Daten vorliegen (siehe auch Tabelle 4-13). 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.

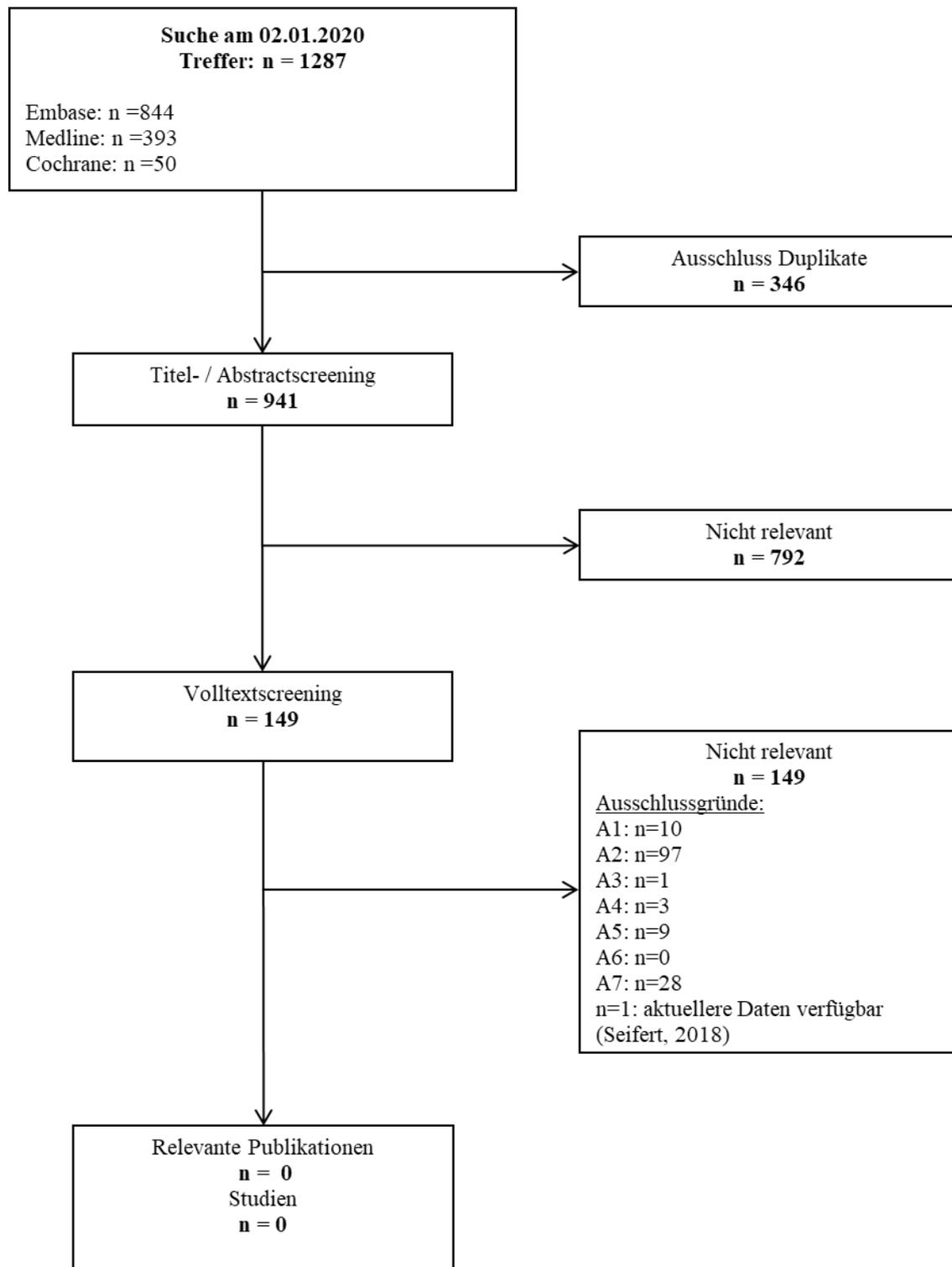


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 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 4-5 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 4-72: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 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)
Nicht zutreffend				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-72 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 4-72 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 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.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine in-vitro-Studie identifiziert, die sich für die Beantwortung der zusätzlichen Fragestellung eignet (44).

Tabelle 4-73: 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 (44)	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Es handelt sich hierbei um eine Investigator Initiated Study zur Untersuchung der in-vitro-Wirksamkeit. Ein Studienbericht gemäß ICH E3 liegt folglich nicht vor.</p> <p>ICH E3: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Topic E 3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)</p>						

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 4-74: 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 4-75)	20 Zentren in Deutschland 01/2016 – 04/2017	Messung der MHK und Bestimmung der Suszeptibilität
MHK: Minimale Hemmkonzentration					

Tabelle 4-75: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Ceftolozan/Tazobactam	zVT ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Kresken, 2019	Ceftolozan/Tazobactam	Amoxicillin/Clavulansäure Ceftazidim Cefepim Ceftriaxon Ciprofloxacin Ertapenem Imipenem/Cilastatin (Wirkstoffkombination) Levofloxacin Meropenem Piperacillin/Tazobactam	Zur Bestimmung der MHK wurden im Testansatz Konzentrationsspannen der jeweiligen Antibiotika untersucht. Die Konzentration von Clavulansäure und Tazobactam war konstant und betrug 2 mg/l für Clavulansäure und 4 mg/l für Tazobactam.
<p>a: Diese Tabelle stellt nur die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten zVT dar. Daneben wurden noch weitere Antibiotika getestet, die in anderen Anwendungsgebiet von Ceftolozan/Tazobactam relevant sind (44). Neben den hier genannten Antibiotika kommen zudem Ceftazidim/Avibactam und Cefotaxim im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT infrage. Ceftazidim/Avibactam stand für die Studie nicht zur Verfügung. Auf die Untersuchung von Cefotaxim wurde verzichtet, weil Ceftriaxon und Cefotaxim bei den getesteten Erregern vergleichbare Sensibilitäten zeigen und die Ergebnisse von Ceftriaxon auf die von Cefotaxim übertragen werden können (45).</p> <p>MHK: Minimale Hemmkonzentration; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-76: 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: 44(44)	

Tabelle 4-77: 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: 44(44)			

Tabelle 4-78: 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: 44(44)	

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 wurde Ceftolozan/Tazobactam sowie die für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommenden Vergleichstherapien (siehe Tabelle 4-75) getestet. Neben den hier genannten Antibiotika kommen zudem Ceftazidim/Avibactam und Cefotaxim im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT infrage. Ceftazidim/Avibactam stand für die Studie nicht zur Verfügung. Auf die Untersuchung von Cefotaxim wurde verzichtet, weil Ceftriaxon und Cefotaxim bei den getesteten Erregern vergleichbare Sensibilitäten zeigen und die Ergebnisse von Ceftriaxon auf die von Cefotaxim übertragen werden können (45).

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 4-79).

Tabelle 4-79: EUCAST Grenzwerte (Version 10.0)

Antibiotikum	Spezies	MHK (mg/l)		
		S	I	R
Amoxicillin/Clavulansäure ^a	Enterobacterales	≤ 8	-	> 8
Ceftazidim	Enterobacterales	≤ 1	> 1-≤ 4	> 4
Ceftazidim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001-≤ 8	> 8
Cefepim	Enterobacterales	≤ 1	> 1-≤ 4	> 4
Cefepim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001-≤ 8	> 8
Ceftolozan/Tazobactam ^b	Enterobacterales	≤ 2	-	> 2
Ceftolozan/Tazobactam ^b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 4	-	> 4
Ceftriaxon ^c	Enterobacterales	≤ 1	> 1-≤ 2	> 2
Ciprofloxacin	Enterobacterales	≤ 0,25	> 0,25-≤ 0,5	> 0,5
Ciprofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001- ≤ 0,5	> 0,5
Ertapenem ^c	Enterobacterales	≤ 0,5	-	> 0,5
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	Enterobacterales	≤ 0,5	> 0,5-≤ 1	> 1
Levofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001-≤ 1	> 1
Meropenem	Enterobacterales, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	> 2-≤ 8	> 8
Piperacillin/Tazobactam ^b	Enterobacterales	≤ 8	> 8-≤ 16	> 16
Piperacillin/Tazobactam ^b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001-≤ 16	> 16

a Testkonzentration betrug für Clavulansäure konstant 2 mg/L. Für Amoxicillin/Clavulansäure liegen für einige Enterobacterales Erreger sowie *Pseudomonas aeruginosa* aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor (46).

b Testkonzentration betrug für Tazobactam konstant 4 mg/L.

c Für Ceftriaxon und Ertapenem liegen für *Pseudomonas aeruginosa* aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesen Antibiotika keine EUCAST Grenzwerte vor (47, 48).

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: 12

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 4-76). 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 4-78).

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 4-77). 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 %) (45, 49).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-80: 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 4-81: Operationalisierung von Suszeptibilität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Kresken, 2019	<p>Für die in-vitro-Untersuchung wurden klinische Isolate von hospitalisierten Patienten mit Blutstrominfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, IAI oder HWI gesammelt. Als Ursprung der Isolate wurden Blut, Atemwegsproben (z. B. BAL, Sputum oder Bronchialsekret), intraabdominale Proben (z. B. Peritonealflüssigkeit oder eine während eines chirurgischen Eingriffs entnommene Probe) oder Urinproben verwendet.</p> <p>Wiederholte Isolierungen desselben Bakterienstammes von einem Patienten wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt durften nicht mehr als 30 % der Isolate desselben Ursprungs sein. Zudem durften nicht alle Isolate aus demselben Infektionsherd stammen. Sputumproben durften nicht mehr als 50 % aller aus den Atemwegen gewonnenen Isolate ausmachen. Die klinischen Isolate wurden an ein Referenzlabor zur Überprüfung der Speziesidentifikation (über Massenspektrometrie) und zur Testung der Suszeptibilität gesendet.</p> <p>Die MHK wurden am Referenzlabor mittels Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte Version 10.0 (siehe Tabelle 4-79). Die EUCAST Kategorien können wie folgt interpretiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; HWI: Harnwegsinfektion; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; IAI: Intraabdominelle Infektion; ISO: Internationale Organisation für Normung; MHK: Minimale Hemmkonzentration; R: Resistent; S: Sensibel</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-82: 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 3C, 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 4-83: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. aeruginosa)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 985)	Ceftolozan/Tazobactam	96,4	-	3,6
	Ceftazidim	-	84,5	15,5
	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

Für Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon und Ertapenem liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesen Antibiotika 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 985 P. aeruginosa Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam war mit 3,6 % im Vergleich zu allen im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika am niedrigsten (siehe Tabelle 4-83).

Tabelle 4-84: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Meropenem-resistente P. aeruginosa)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 122)	Ceftolozan/Tazobactam	77,0	-	23,0
	Ceftazidim	-	47,5	52,5
	Cefepim	-	40,2	59,8
	Ciprofloxacin	-	28,7	71,3
	Imipenem/Cilastatin	-	9,8	90,2
	Levofloxacin	-	11,5	88,5
	Piperacillin/Tazobactam	-	45,1	54,9

Für Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon und Ertapenem liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesen Antibiotika 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 Meropenem-resistenter *P. aeruginosa* Isolate (n = 122) wurde gegenüber Ceftolozan/Tazobactam die niedrigste Resistenzrate unter allen untersuchten Antibiotika beobachtet. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam waren 23,0 % der Meropenem-resistenten *P. aeruginosa* Isolate resistent, wohingegen die Resistenzraten gegenüber den anderen Antibiotika bei über 50 % lagen (siehe Tabelle 4-84).

Tabelle 4-85: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN *P. aeruginosa*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 108)	Ceftolozan/Tazobactam	98,1	-	1,9
	Ceftazidim	-	60,2	39,8
	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

Für Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon und Ertapenem liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesen Antibiotika 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

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 4-85).

Tabelle 4-86: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN *P. aeruginosa*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 72)	Ceftolozan/Tazobactam	56,9	-	43,1
	Ceftazidim	-	0,0	100,0
	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

Für Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon und Ertapenem liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesen Antibiotika 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 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 den anderen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika bei über 70 % lagen (siehe Tabelle 4-86).

Enterobacterales***Enterobacterales (Gesamt)***

Tabelle 4-87: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Enterobacterales gesamt)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 1.586)	Ceftolozan/Tazobactam	95,5	-	4,5
	Ceftazidim	83,5	4,0	12,4
	Cefepim	88,7	3,3	7,9
	Ceftriaxon	81,5	1,3	17,2
	Ciprofloxacin	82,6	2,2	15,2
	Ertapenem	99,2	-	0,8
	Imipenem/Cilastatin	98,7	0,9	0,4
	Levofloxacin	85,2	3,0	11,9
	Meropenem	99,4	0,1	0,5
	Piperacillin/Tazobactam	90,0	2,1	7,9

Für Amoxicillin/Clavulansäure 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 %. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Ceftazidim, Cefepim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Levofloxacin beobachtet. Die niedrigsten Resistenzraten zeigten sich gegenüber den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-87).

Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen - Enterobacterales

Tabelle 4-88: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN Enterobacterales)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 88)	Ceftolozan/Tazobactam	84,1	-	15,9
	Amoxicillin/Clavulansäure	19,3	-	80,7
	Ceftazidim	0,0	0,0	100,0
	Cefepim	8,0	9,1	83,0
	Ceftriaxon	0,0	0,0	100,0
	Ciprofloxacin	0,0	0,0	100,0
	Ertapenem	96,6	-	3,4
	Imipenem/Cilastatin	97,7	2,3	0,0
	Meropenem	98,9	1,1	0,0
	Levofloxacin	11,4	10,2	78,4
	Piperacillin/Tazobactam	70,5	8,0	21,6

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Bei Betrachtung der Resistenzraten der 3MRGN Enterobacterales Isolate (n = 88) lag die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam bei 15,9 %. Die niedrigsten Resistenzraten wurden gegenüber den Carbapenemen beobachtet. Die Resistenzraten gegenüber den weiteren im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika lagen deutlich höher als die gegenüber Ceftolozan/Tazobactam (siehe Tabelle 4-88).

Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen – Enterobacterales

Tabelle 4-89: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN Enterobacterales)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 7)	Ceftolozan/Tazobactam	0,0	-	100,0
	Amoxicillin/Clavulansäure	0,0	-	100,0
	Ceftazidim	0,0	0,0	100,0
	Cefepim	0,0	0,0	100,0
	Ceftriaxon	0,0	0,0	100,0
	Ciprofloxacin	0,0	0,0	100,0
	Ertapenem	0,0	0,0	100,0
	Imipenem/Cilastatin	14,3	14,3	71,4
	Levofloxacin	0,0	0,0	100,0
	Meropenem	0,0	0,0	100,0
	Piperacillin/Tazobactam	0,0	0,0	100,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Die Resistenzraten bei 4MRGN Enterobacterales Isolaten waren insgesamt vergleichbar. Mit Ausnahme von Imipenem/Cilastatin mit einer Resistenzrate von 71,4 % waren alle Isolate gegenüber den anderen Antibiotika resistent (siehe Tabelle 4-89).

Escherichia coli

Tabelle 4-90: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 403)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Amoxicillin/Clavulansäure	75,7	-	24,3
	Ceftazidim	82,9	7,4	9,7
	Cefepim	84,4	3,7	11,9
	Ceftriaxon	82,6	0,0	17,4
	Ciprofloxacin	71,7	2,5	25,8
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	74,7	0,2	25,1
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	93,5	2,0	4,5

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 403 E. coli Isolate untersucht. Keines der Isolate war resistent gegenüber Ceftolozan/Tazobactam oder den Carbapenemen. Die Resistenzrate gegenüber Piperacillin/Tazobactam lag bei 4,5 %, die gegenüber Ceftazidim bei 9,7 %. Gegenüber den weiteren im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei über 10 % (siehe Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 67)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Amoxicillin/Clavulansäure	43,3	-	56,7
	Ceftazidim	3,0	43,3	53,7
	Cefepim	7,5	20,9	71,6
	Ceftriaxon	0,0	0,0	100,0
	Ciprofloxacin	20,9	3,0	76,1
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	23,9	0,0	76,1
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	86,6	4,5	9,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Keines der E. coli Isolate mit ESBL-Phänotyp (n = 67) war resistent gegenüber Ceftolozan/Tazobactam oder den Carbapenemen. Die Resistenzrate gegenüber Piperacillin/Tazobactam lag bei 9,0 %, gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika bei über 53,7 % (siehe Tabelle 4-91).

Klebsiella pneumoniae

Tabelle 4-92: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 422)	Ceftolozan/Tazobactam	96,9	-	3,1
	Amoxicillin/Clavulansäure	85,5	-	14,5
	Ceftazidim	83,9	1,7	14,5
	Cefepim	84,6	0,9	14,5
	Ceftriaxon	84,4	0,2	15,4
	Ciprofloxacin	81,0	3,1	15,9
	Ertapenem	98,1	-	1,9
	Imipenem/Cilastatin	98,8	0,2	0,9
	Meropenem	98,3	0,2	1,4
	Levofloxacin	86,0	4,0	10,0
	Piperacillin/Tazobactam	92,7	2,4	5,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 422 K. pneumoniae Isolate untersucht. Die Resistenzraten gegenüber Ceftolozan/Tazobactam, Piperacillin/Tazobactam sowie den Carbapenemen waren vergleichbar und lagen bei $\leq 5\%$. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftazidim, Cefepim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Levofloxacin beobachtet (siehe Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. pneumoniae* mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 61)	Ceftolozan/Tazobactam	88,5	-	11,5
	Amoxicillin/Clavulansäure	24,6	-	75,4
	Ceftazidim	3,3	8,2	88,5
	Cefepim	3,3	6,6	90,2
	Ceftriaxon	3,3	1,6	95,1
	Ciprofloxacin	18,0	9,8	72,1
	Ertapenem	96,7	-	3,3
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	45,9	8,2	45,9
	Meropenem	98,4	1,6	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	70,5	9,8	19,7

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 Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftazidim, Cefepim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Levofloxacin die höchsten Resistenzraten (siehe Tabelle 4-93).

Klebsiella oxytoca

Tabelle 4-94: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. oxytoca*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 169)	Ceftolozan/Tazobactam	99,4	-	0,6
	Amoxicillin/Clavulansäure	83,4	-	16,6
	Ceftazidim	97,6	2,4	0,0
	Cefepim	95,9	3,6	0,6
	Ceftriaxon	87,6	2,4	10,1
	Ciprofloxacin	95,3	1,2	3,6
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	96,4	1,8	1,8
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	84,6	0,0	15,4

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 169 *K. oxytoca* Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam sowie Cefepim lag bei 0,6 %. Keines der Isolate war gegenüber Ceftazidim oder einem Carbapenem resistent. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber den weiteren im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika beobachtet (siehe Tabelle 4-94).

Tabelle 4-95: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. oxytoca* mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 5)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Amoxicillin/Clavulansäure	0,0	0,0	100,0
	Ceftazidim	60,0	40,0	0,0
	Cefepim	0,0	100,0	0,0
	Ceftriaxon	0,0	0,0	100,0
	Ciprofloxacin	20,0	0,0	80,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	20,0	40,0	40,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	0,0	0,0	100,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Keines der *K. oxytoca* Isolate mit ESBL-Phänotyp (n = 5) war gegenüber Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim sowie gegenüber einem Carbapenem resistent. Die Resistenzraten gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika lagen bei mindestens 40 % (siehe Tabelle 4-95).

Proteus mirabilisTabelle 4-96: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*P. mirabilis*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 114)	Ceftolozan/Tazobactam	99,1	-	0,9
	Amoxicillin/Clavulansäure	95,6	-	4,4
	Ceftazidim	97,4	1,8	0,9
	Cefepim	99,1	0,0	0,9
	Ceftriaxon	98,2	0,9	0,9
	Ciprofloxacin	82,5	0,0	17,5
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	6,1	93,9	0,0
	Levofloxacin	82,5	6,1	11,4
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	98,2	0,9	0,9

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 114 *P. mirabilis* Isolate untersucht. Die Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin und Levofloxacin lagen bei über 10 %, gegenüber allen anderen betrachteten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 5 % (siehe Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 1)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Amoxicillin/Clavulansäure	100,0	-	0,0
	Ceftazidim	0,0	0,0	100,0
	Cefepim	0,0	0,0	100,0
	Ceftriaxon	0,0	0,0	100,0
	Ciprofloxacin	0,0	0,0	100,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Levofloxacin	0,0	0,0	100,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	100,0	0,0	0,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

In nur einem der 114 P. mirabilis Isolate lag ein ESBL-Phänotyp vor. Dieses Isolat war mit Ausnahme von Ceftazidim, Cefepim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Levofloxacin gegenüber keinem der getesteten Antibiotika resistent (siehe Tabelle 4-97).

Proteus vulgaris

Tabelle 4-98: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. vulgaris)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 26)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ceftazidim	100,0	0,0	0,0
	Cefepim	100,0	0,0	0,0
	Ceftriaxon	53,8	7,7	38,5
	Ciprofloxacin	96,2	0,0	3,8
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Levofloxacin	96,2	3,8	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	100,0	0,0	0,0

Für Amoxicillin/Clavulansäure 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 26 P. vulgaris Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftriaxon lag bei 38,5 %. Gegenüber Ciprofloxacin lag die Resistenzrate bei 3,8 %, gegenüber allen anderen betrachteten Antibiotika bei 0,0 % (siehe Tabelle 4-98).

*Serratia marcescens*Tabelle 4-99: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*S. marcescens*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 101)	Ceftolozan/Tazobactam	92,1	-	7,9
	Ceftazidim	91,1	2,0	6,9
	Cefepim	92,1	2,0	5,9
	Ceftriaxon	83,2	5,0	11,9
	Ciprofloxacin	81,2	3,0	15,8
	Ertapenem	97,0	-	3,0
	Imipenem/Cilastatin	98,0	0,0	2,0
	Levofloxacin	83,2	8,9	7,9
	Meropenem	98,0	1,0	1,0
	Piperacillin/Tazobactam	95,0	0,0	5,0

Für Amoxicillin/Clavulansäure liegen für diesen Erreger keine EUCAST Grenzwerte vor.
 EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition;
 R: Resistent; S: Sensibel

Es wurden insgesamt 101 *S. marcescens* Isolate untersucht. Die Resistenzraten gegenüber Ceftriaxon und Ciprofloxacin lagen bei 11,9 % bzw. 15,8 %. Gegenüber allen anderen untersuchten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 10 % (siehe Tabelle 4-99).

Morganella morganii

Tabelle 4-100: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (M. morganii)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 44)	Ceftolozan/Tazobactam	97,7	-	2,3
	Ceftazidim	56,8	18,2	25,0
	Cefepim	90,9	4,5	4,5
	Ceftriaxon	77,3	4,5	18,2
	Ciprofloxacin	86,4	0,0	13,6
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Levofloxacin	86,4	4,5	9,1
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	95,5	0,0	4,5

Für Amoxicillin/Clavulansäure liegen für diesen Erreger keine EUCAST Grenzwerte vor.
 EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition;
 R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 44 M. morganii Isolate untersucht. Die höchste Resistenzrate wurde gegenüber Ceftazidim beobachtet (25,0 %). Die Resistenzraten gegenüber Ceftriaxon und Ciprofloxacin lagen bei 18,2 % bzw. 13,6 %. Gegenüber allen anderen untersuchten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 10 % (siehe Tabelle 4-100).

Klebsiella aerogenes

Tabelle 4-101: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. aerogenes)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 50)	Ceftolozan/Tazobactam	80,0	-	20,0
	Ceftazidim	56,0	2,0	42,0
	Cefepim	98,0	2,0	0,0
	Ceftriaxon	58,0	0,0	42,0
	Ciprofloxacin	92,0	4,0	4,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	92,0	4,0	4,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	60,0	14,0	26,0

Für Amoxicillin/Clavulansäure liegen für diesen Erreger keine EUCAST Grenzwerte vor.
 EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition;
 R: Resistent; S: Sensibel

Es wurden insgesamt 50 K. aerogenes Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 20,0 %. Eine höhere Resistenzrate wurde gegenüber Ceftazidim und Ceftriaxon (42,0 %) beobachtet. Gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 5 % (siehe Tabelle 4-101).

Enterobacter cloacaeTabelle 4-102: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*E. cloacae*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 128)	Ceftolozan/Tazobactam	77,3	-	22,7
	Ceftazidim	60,9	5,5	33,6
	Cefepim	78,9	15,6	5,5
	Ceftriaxon	57,0	3,1	39,8
	Ciprofloxacin	87,5	3,1	9,4
	Ertapenem	99,2	-	0,8
	Imipenem/Cilastatin	99,2	0,8	0,0
	Levofloxacin	91,4	2,3	6,3
	Meropenem	99,2	0,0	0,8
	Piperacillin/Tazobactam	71,1	4,7	24,2

Für Amoxicillin/Clavulansäure liegen für diesen Erreger keine EUCAST Grenzwerte vor.
 EUCAST: European Committee on 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 Ceftazidim (33,6 %) und Ceftriaxon (39,8 %) beobachtet. Gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 10 % (siehe Tabelle 4-102).

Citrobacter freundii

Tabelle 4-103: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. freundii)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 41)	Ceftolozan/Tazobactam	87,8	-	12,2
	Ceftazidim	75,6	0,0	24,4
	Cefepim	97,6	2,4	0,0
	Ceftriaxon	73,2	2,4	24,4
	Ciprofloxacin	92,7	2,4	4,9
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	92,7	2,4	4,9
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	85,4	2,4	12,2

Für Amoxicillin/Clavulansäure liegen für diesen Erreger keine EUCAST Grenzwerte vor.
 EUCAST: European Committee on 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 sowie Piperacillin/Tazobactam lag bei 12,2 %. Eine höhere Resistenzrate wurde gegenüber Ceftazidim sowie Ceftriaxon (24,4 %) beobachtet. Gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 5 % (siehe Tabelle 4-103).

Citrobacter koseri

Tabelle 4-104: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. koseri)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 51)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Amoxicillin/Clavulansäure	100,0	-	0,0
	Ceftazidim	98,0	2,0	0,0
	Cefepim	100,0	0,0	0,0
	Ceftriaxon	98,0	2,0	0,0
	Ciprofloxacin	100,0	0,0	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Levofloxacin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	98,0	2,0	0,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 51 C. koseri Isolate untersucht, von denen keines gegenüber einem der untersuchten Antibiotika resistent war (siehe Tabelle 4-104).

Ergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens

Tabelle 4-105 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 4-105: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität von Erregern mit höchster Priorität

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

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

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

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

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

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

Bei *P. aeruginosa* gesamt zeigte sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu jedem im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotikum ein signifikanter Vorteil. Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten, 3MRGN und 4MRGN *P. aeruginosa* Isolaten ein signifikanter Vorteil, welcher noch wesentlich stärker ausgeprägt ist.

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

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

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 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 (44). In dieser Studie wurden im Rahmen des Routinebetriebs an deutschen Krankenhäusern klinische Isolate gesammelt und in einem Zentrallabor auf die Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und die zVT getestet. Nur diejenigen Erreger wurden getestet, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann. Die Studie wurde an 20 Zentren in über ganz Deutschland verteilten Städten durchgeführt. Die Einstufung der Wirksamkeit der Antibiotika in vitro erfolgte über die Verwendung der international gültigen EUCAST Grenzwerte.

Insgesamt wurden 2.571 Bakterienstämme in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen waren 985 (38,3 %) *P. aeruginosa* Stämme, bei den verbleibenden Spezies handelte es sich um Spezies der Ordnung Enterobacterales.

Aufgrund der Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam durch die WHO als Reserveantibiotikum innerhalb der AWaRe-Gruppen, sollte Ceftolozan/Tazobactam auch nur in bestimmten begrenzten Therapiesituationen eingesetzt werden. In Deutschland stellen vor allem 3MRGN, 4MRGN, Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar. Der Bekämpfung dieser Gruppen von MRE kommt in Deutschland die höchste Priorität zu.

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

- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ceftazidim: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Cefepim: RD [95 %-KI]: 0,11 [0,08; 0,14]

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

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

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

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

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 einer komplizierten HWI. 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 des G-BA soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Daher werden neben klinischen Daten auch Daten zur in-vitro-Aktivität zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auf diese Weise soll der Besonderheit der Antibiotika im Rahmen der

Nutzenbewertung Rechnung getragen werden. Für diese beiden Fragestellungen werden jeweils Nachweise unterschiedlicher Evidenzstufe herangezogen.

Die Ermittlung des Zusatznutzens anhand klinischer Daten erfolgt auf Basis der Studie PN006. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit einer komplizierten HWI oder akuter Pyelonephritis. Das primäre Ziel der Studie war die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das Mikrobiologische Ansprechen in der ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen. Fluorochinolone und somit auch Levofloxacin werden in Deutschland in Krankenhäusern am häufigsten zur Behandlung von HWI eingesetzt und werden von der deutschen S2k-Leitlinie für dieses Anwendungsgebiet empfohlen. Insgesamt kann für die vorliegenden Studienpopulation folglich Levofloxacin als geeignet und damit als patientenindividuelle antibiotische Therapie angesehen werden. Mit der Studie PN006 liegt somit direkt vergleichende Evidenz gegenüber Levofloxacin als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie vor. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerFO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (15).

Die Ermittlung des Zusatznutzens anhand von in-vitro-Daten erfolgt auf Basis der Studie Kresken, 2019 (44). Für diese Studie wurden im Rahmen des Routinebetriebs in 20 deutschen Zentren klinische 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 resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen, aktuellen EUCAST Grenzwerte. Aufgrund der Durchführung der Studie unter anerkannten Standards bietet die Studie eine hohe Aussagequalität. Des Weiteren stellt die hier dargestellte Studie wegen der breiten geografischen Verteilung der teilnehmenden Zentren in Deutschland, sowie der verschiedenen teilnehmenden Fachgebiete der die Labore versorgenden Krankenhäuser ein repräsentatives Abbild der Resistenzsituation in Deutschland dar. Grundlage einer Nutzenbewertung ist der Nachweis von Kausalität, wobei die unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ein vergleichendes Experiment darstellt, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann (16). 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 6 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 Levofloxacin gezeigt werden kann. Ist von einer Gleichwertigkeit auszugehen wird das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich anhand der Antibiotika-spezifischen Fragestellung bestimmt.

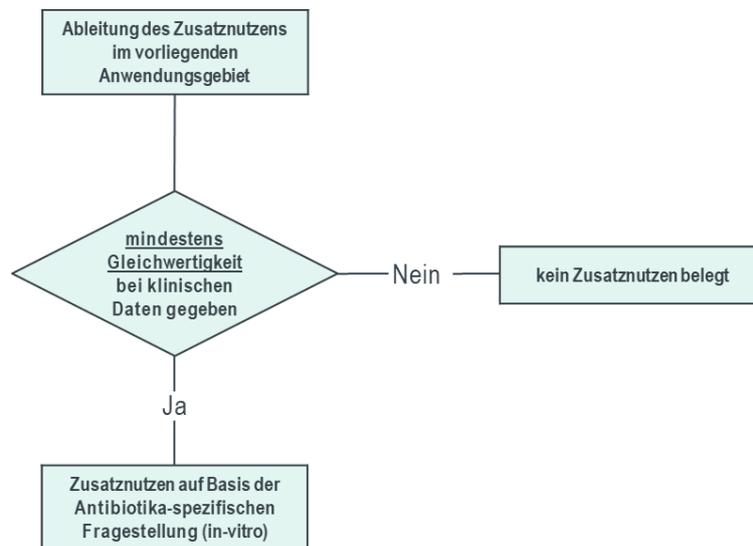


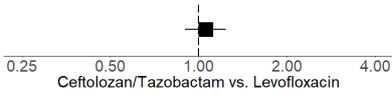
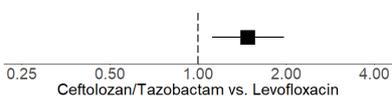
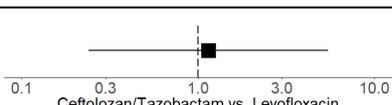
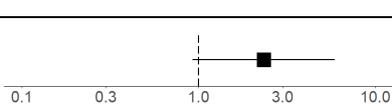
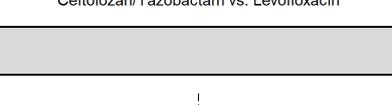
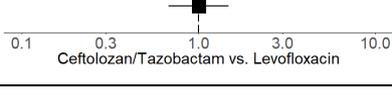
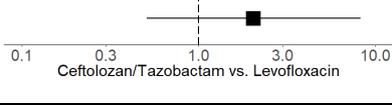
Abbildung 6: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens

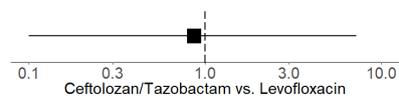
Quelle: 25

Allgemeine Fragestellung

Um mindestens die Gleichwertigkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin zu zeigen wird die Studie PN006 herangezogen. In dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Phase III-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion oder akuter Pyelonephritis untersucht. Das primäre Ziel der Studie war die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das Mikrobiologische Ansprechen in der ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen. Im vorliegenden Dossier wurde die Population der Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion untersucht. In diesem Anwendungsgebiet legte der G-BA eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zVT fest. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studie zusammen.

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin in Bezug auf die allgemeine Fragestellung (PN006)

Endpunkt: Studie PN006 ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen		
		Grafische Darstellung (KI-Plot)	Fazit	
Mortalität				
Gesamtmortalität ^b	n.b.		Mindestens Gleichwertigkeit gegeben	
Morbidität				
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung) ^c	RR: 1,06 [0,90; 1,24] p = 0,495			
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC ^d	RR: 1,48 [1,12; 1,97] p = 0,007			
Superinfektion ^d	RR: 1,15 [0,24; 5,47] p = 0,857			
Neue Infektion ^d	RR: 2,35 [0,93; 5,91] p = 0,070			
Nebenwirkungen				
UE gesamt ^{b, e}	RR: 1,01 [0,68; 1,48] p = 0,979			
Schwerwiegende UE ^b	RR: 2,05 [0,51; 8,28] p = 0,315			
Schwere UE ^b	RR: 1,01 [0,14; 7,50] p = 0,994			

Endpunkt: Studie PN006 ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Grafische Darstellung (KI-Plot)	Fazit
Therapieabbruch wegen UE ^b	RR: 0,87 [0,10; 7,23] p = 0,898		
<p>a: Datenschnitt: 7. November 2013</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Safety Population</p> <p>c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population (ITT)</p> <p>d: Anzahl der Patienten: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population (mMITT)</p> <p>e: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend. Wie das IQWiG in vorangegangenen Nutzenbewertungen anmerkte sind in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse enthalten, welche nicht patientenrelevant sind [Quelle NSCLS 1L A18-41, Pertuzumab A17-46].</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; n.b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; TOC: Test-of-cure; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Studie PN006 wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

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

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

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

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 4-107: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassend überwiegen sowohl bei *P. aeruginosa* als auch bei ESBL-bildenden bzw. multiresistenten Enterobacterales die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich. Folglich kann für den Endpunkt Suszeptibilität aufgrund der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens innerhalb der Antibiotika-spezifischen Fragestellung für Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens

Durch den vermehrten Einsatz von Carbapenemen kam es in den letzten Jahren zu einer Zunahme Carbapenem-resistenter Bakterien. Auch die Resistenz gegen Fluorchinolone nahm ebenso wie die ESBL-Bildung bei Enterobacterales über die letzten zwanzig Jahre zu. Da bei

Isolaten mit ESBL-Phänotyp regelmäßig ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt (3MRGN), kommen zur Therapie von Infektionen mit diesen Erregern meist nur noch Carbapeneme in Betracht.

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

Bei Betrachtung der klinischen Ergebnisse (Allgemeine Fragestellung) zeigt sich, dass Ceftolozan/Tazobactam eine mit Levofloxacin 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 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	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 (15). Der G-BA hat hierzu in einem Beratungsgespräch erläutert, dass dies im Rahmen einer separaten Fragestellung erfolgen sollte (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).

PN006

- Studienbericht (24)
- Studienregistereinträge (33–37)
- Publikation (26)

Kresken, 2019

- Datensatz (44)

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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].
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Simon A, Piechota H, Exner M, Martius J 2015. Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen - neue KRINKO-Empfehlung zur Prävention. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 58(6):515–8.
18. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC et al. 2010. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 50(5):625–63.

19. Singh KP, Li G, Mitrani-Gold FS, Kurtinecz M, Wetherington J, Tomayko JF et al. 2013. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*; 57(11):5284–90.
20. Chen G-J, Pan S-C, Foo J, Morel C, Chen W-T, Wang J-T 2019. Comparing ceftolozane/tazobactam versus piperacillin/tazobactam as empiric therapy for complicated urinary tract infection in Taiwan: A cost-utility model focusing on gram-negative bacteria. *Journal of microbiology, immunology, and infection*; 52(5):807–15.
21. Bonkat G, Pickard RS, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE et al. 2018. EAU Guidelines on Urological Infections. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Urological-Infections-2017-pocket.pdf> abgerufen am: 04.02.2020.
22. Lee HS, Le J 2018. Urinary Tract Infections: PSAP 2018 BOOK 1 • Infectious Diseases. Verfügbar unter: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2018b1_sample.pdf abgerufen am: 21.01.2020.
23. 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.
24. Cubist Pharmaceuticals I. Clinical Study Report. A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis (Studies CXA-cUTI-10-04 and CXA-cUTI-10-05). 15.07.2014 [Data on file] abgerufen am: 21.01.2020.
25. MSD SHARP & DOHME GmbH. Abbildungen Modul 4C. 2020 [Data on file].
26. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen JN, Yuan G, Darouiche RO 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). *The Lancet*; 385(9981):1949–56.
27. 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.
28. 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.
29. Bender R, Lange S, Ziegler A 2007. Multiples Testen: Artikel Nr. 12 der Statistik-Serie in der DMW. *DMW*; 132 Suppl 1:e26-9.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. ClinicalTrials.gov 2018. Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis: NCT01345929 / 7625A-005 CXA-cUTI-10-04 CXA-cUTI-10-05. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929> abgerufen am: 22.01.2020.
34. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2010. 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: 2010-023452-87 / CXA-cUTI-10-04. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023452-87 abgerufen am: 22.01.2020.
35. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2010. 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: 2010-023453-11 / CXA-cUTI-10-05. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023453-11 abgerufen am: 22.01.2020.
36. WHO ICTRP 2019. Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis: CTRI/2012/08/002890. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002890> abgerufen am: 22.01.2020.
37. PharmNet.Bund 2010. 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: 2010-023452-87 / CXA-cUTI-10-04.

- Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html> abgerufen am: 19.12.2019.
38. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Tavanic® 5 mg/ml Infusionslösung. Stand November 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de abgerufen am: 03.02.2020.
39. Wagenlehner F, Schmiemann G, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) 2017. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: AWMF-Register-Nr. 043/044, Langversion 1.1-2. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf abgerufen am: 04.02.2020.
40. Janssen Pharmaceutical Companies 2019. Drug label information LEVAQUIN®. Verfügbar unter: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?audience=consumer&setid=a1f01e8e-97e9-11de-b91d-553856d89593> abgerufen am: 03.02.2020.
41. Anderson VR, Perry CM 2008. Levofloxacin: A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs*; 68(4):535–65.
42. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2017. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016: Abschlussbericht. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf abgerufen am: 04.02.2020.
43. 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.
44. Kresken M. Ergebnistabellen in vitro Daten. 2019 [Data on file].
45. 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.
46. Hexal AG 2017. AmoxClav HEXAL® i. v. 500/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de abgerufen am: 03.02.2020.

47. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. INVANZ® 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de abgerufen am: 03.02.2020.
48. Roche Pharma AG 2017. Fachinformation Rocephin® zur Infusion 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de abgerufen am: 16.01.2020.
49. 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.

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	exp Pyelonephritis/	14.520
2	(pyelonephritis or acute pyelonephritis).af.	19.052
3	(kidney infection* or renal infection*).af.	895
4	exp Urinary Tract Infections/	45.679
5	urinary tract infection*.af.	57.295
6	(UTI or UTIs).af.	10.921
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	79.786
8	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	17
9	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	414
10	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
11	9 and 10	391
12	8 or 11	391
13	placebo.af.	223.880
14	"random*".tw.	1.094.555
15	"double-blind*".tw.	147.619
16	13 or 14 or 15	1.198.815
17	7 and 12 and 16	11
18	remove duplicates from 17	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 acute pyelonephritis/ or exp pyelonephritis/ (20517)	20.517
2	(Pyelonephritis or acute pyelonephritis).af. (23422)	23.422
3	exp kidney infection/ (5447)	5.447
4	(kidney infection* or renal infection*).af. (2635)	2.635
5	exp urinary tract infection/ or urinary tract infection*.af. (116126)	116.126
6	(UTI or UTIs).af. (20560)	20.560
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (135355)	135.355
8	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)	669
9	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)	888
10	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af. (30917)	30.917
11	11 9 and 10 (831)	831
12	8 or 11 (836)	836
13	placebo.af. (444698)	444.698
14	"random*".tw. (1483741)	1.483.741
15	"double-blind*".tw. (204676)	204.676
16	13 or 14 or 15 (1735295)	1.735.295
17	7 and 12 and 16 (21)	21
18	remove duplicates from 17 (21)	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	exp Pyelonephritis/	226
2	(pyelonephritis or acute pyelonephritis).af.	944
3	(kidney infection* or renal infection*).af.	78
4	exp Urinary Tract Infections/	2.350
5	urinary tract infection*.af.	8.357
6	(UTI or UTIs).af.	1.768
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	9.474
8	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	15
9	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	49
10	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	668
11	9 and 10	46
12	8 or 11	50
13	7 and 12	18
14	remove duplicates from 13	16

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	(pyelonephritis or acute pyelonephritis).af.	71
2	(kidney infection* or renal infection*).af.	19
3	urinary tract infection*.af.	460
4	(UTI or UTIs).af.	105
5	1 or 2 or 3 or 4	486
6	(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
7	(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
8	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	39
9	7 and 8	0
10	6 or 9	0
11	5 and 10	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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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	Zerbaxa OR CXA-201 OR FR-264205 OR MK-6725A OR Cefotolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
Treffer	27
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Cefotolozan 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	"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	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	

<u>Studienregister</u>	<u>PharmNet.Bund</u>
<u>Internetadresse</u>	<u>http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</u>
<u>Datum der Suche</u>	<u>19.12.2019</u>
<u>Suchstrategie</u>	<u>Zerbaxa? [Product name/code] ODER</u> <u>ceftolozan? [Active substance] ODER</u> <u>tazobactam? [Active substance] ODER</u> <u>cxm? [Textfelder] ODER</u> <u>mk-7625a? [Textfelder] ODER</u> <u>mk7625a? [Textfelder] ODER</u> <u>mk 7625a? [Textfelder] ODER</u> <u>fr-264205? [Textfelder] ODER</u> <u>fr264205? [Textfelder]</u>
<u>Treffer</u>	<u>12</u>
<u>a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Cefzolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer</u>	

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 Clinical Trials Register
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	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
2	Hong M.-C.; Hsu D.I.; Bounthavong M. (2013): Ceftolozane/tazobactam: A novel antipseudomonal cephalosporin and beta-lactamase-inhibitor combination. In: Infect. Drug Resist. 6, S. 215–223. DOI: 10.2147/IDR.S36140.	A2
3	EUCTR2010-023452-87-SK (2011): 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. 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. In: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023452-87-SK .	A7
4	Huntington JA, Sakoulas G, Umeh O, Cloutier DJ, Steenbergen JN, Bliss C, Goldstein EJ (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. In: J. Antimicrob. Chemother. 71 (7), S. 2014.	A7
5	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	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Phase 3 clinical trials. In: J. Antimicrob. Chemother. 72 (1), S. 268.	
6	Armstrong ES, Mikulca JA, Cloutier DJ, Bliss CA, Steenbergen JN (2016): Outcomes of high-dose levofloxacin therapy remain bound to the levofloxacin minimum inhibitory concentration in complicated urinary tract infections. In: BMC Infect. Dis. 16 (1), S. 710.	A4
7	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
8	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.	A7
9	WHO ICTRP_PER-063-11 (2011): 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.	A7
10	EUCTR2010-023452-87-SK (2011): 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.	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 nových antibiotik u nitrobrísnych infekcí v ere multirezistentních bakterií, The role of new	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	antibiotics in intra-abdominal infections in the era of multi-resistant bacteria. <i>Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti</i> , 98(4): 145-151	
2	Anonymous. 2015. Ceftolozane/tazobactam (zerbaxa) - A new intravenous antibiotic. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> , 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. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 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. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 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. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 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. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 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. <i>Journal of Medical Microbiology</i> , 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. <i>Journal of medical microbiology</i> , 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 Susceptibility Testing of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> , 56(9): 09	A2
10	Barlow, G.. 2018. Clinical challenges in antimicrobial resistance. <i>Nature Microbiology</i> , 3(3): 258-260	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
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	Bouxom, 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
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	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	meropenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(5): 3227-3231	
20	Caballero, V. R.; Abuhussain, S. A.; Kuti, J. L. Nicolau, D. P.. 2018. Efficacy of human-simulated exposures of ceftolozane-tazobactam alone and in combination with amikacin or colistin against multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in an in vitro pharmacodynamic model. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (5) (no pagination)(e02384)	A2
21	Cabot, G.; Florit-Mendoza, L.; Sanchez-Diener, I.; Zamorano, L. Oliver, A.. 2018. Deciphering beta-lactamase-independent beta-lactam resistance evolution trajectories in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(12): 3322-3331	A1
22	Cafilisch, K. M.; Schmidt-Malan, S. M.; Mandrekar, J. N.; Karau, M. J.; Nicklas, J. P.; Williams, L. B. Patel, R.. 2018. Antibacterial activity of reduced iron clay against pathogenic bacteria associated with wound infections. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 52(5): 692-696	A3
23	Caston, J. J.; De La Torre, A.; Ruiz-Camps, I.; Sorli, M. L.; Torres, V. Torre-Cisneros, J.. 2017. Salvage therapy with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 61 (3) (no pagination)(e02136)	A2
24	Connor, K. A.. 2016. Newer Intravenous Antibiotics in the Intensive Care Unit: Ceftaroline, Ceftolozane-Tazobactam, and Ceftazidime-Avibactam. <i>AACN advanced critical care</i> , 27(4): 353-357	A7
25	Dassner, A. M.; Sutherland, C.; Giroto, J. Nicolau, D. P.. 2017. In vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam Alone or with an Aminoglycoside Against Multi-Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from Pediatric Cystic Fibrosis Patients. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> , 6(1): 129-136	A2
26	De Socio, G. V.; Di Donato, F.; Paggi, R.; Gabrielli, C.; Belati, A.; Rizza, G.; Savoia, M.; Repetto, A.; Cenci, E. Mencacci, A.. 2018. Laboratory automation reduces time to report of positive blood cultures and improves management of patients with bloodstream infection. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 37(12): 2313-2322	A2
27	Dibirov, M. D.; Khachatryan, N. N.; Isaev, A. I.; Karsotyan, G. S.; Alimova, E. E. Kostyuk, E. A.. . [New possibilities in antibacterial treatment of intra-abdominal infections caused by multiresistant microflora]. <i>Khirurgiia</i> , (12): 74-83	A2
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	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	outcomes. International Journal of Antimicrobial Agents, 51(3): 498-502	
29	Dirat, M.; Mizab, D.; Renaudin, P. Villiet, M.. 2018. Assessment of good use of new cephalosporins in a university hospital centre. International Journal of Clinical Pharmacy, 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. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 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 Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis. Italian Journal of Pediatrics. 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. Open Forum Infectious Diseases. 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 pseudomonas aeruginosa infections in immunocompromised patients: A multi-center study. Open Forum Infectious Diseases, 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (5) (no pagination)(e00010-19)	A2
35	Escola-Verge, L.; Pigrau, C.; Los-Arcos, I.; Arevalo, A.; Vinado, B.; Campany, D.; Larrosa, N.; Nuvials, X.; Ferrer, R.; Len, O. Almirante, B.. 2018. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR Pseudomonas aeruginosa infections. Infection, 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.. 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)	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : PRIMERS IV. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 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). <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 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 <i>pseudomonas aeruginosa</i> infection. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates recovered from sputum of cystic fibrosis patients. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 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. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> clinical isolates and isogenic beta-lactam resistant mutants. <i>Antimicrobial agents and chemotherapy.</i> , 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 <i>pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 61 (9) (no pagination)(e01117-17)	A2
44	Franssens, B. T.; Fluit, A. C. Rentenaar, R. J.. 2019. Reproducibility between two readout methods of a commercial broth microdilution assay for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	from patients with Cystic Fibrosis. Infectious Diseases, 51(1): 50-55	
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
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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
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. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 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. <i>Infection</i> , 46(3): 431-434	A2
55	Heinzl, S.. 2015. Complicated urinary tract infections: Ceftolozane/tazobactam is effective in the case of resistant germs. <i>Deutsches Arzteblatt International</i> , 112(42): 1949-1956	A7
56	Hogan, M.; Bridgeman, M. B.; Min, G. H.; Dixit, D.; Bridgeman, P. J. Narayanan, N.. 2018. Effectiveness of empiric aztreonam compared to other beta-lactams for treatment of pseudomonas aeruginosa infections. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 11: 1975-1981	A2
57	Hujer, A.; Long, W.; Olsen, R.; Kreiswirth, B. N.; Evans, S. R.; Musser, J. Bonomo, R.. 2018. Predicting beta-lactam resistance using whole genome sequencing (WGS) in Klebsiella pneumoniae: The challenge of beta-lactam inhibitors. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S70	A2
58	Huntington, J. A.; Sakoulas, G.; Umeh, O.; Cloutier, D. J.; Steenbergen, J. N.; Bliss, C. Goldstein, E. J.. . Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 71(7): 2014-21	A2
59	Huntington, J. A.; Sakoulas, G.; Umeh, O.; Cloutier, D. J.; Steenbergen, J. N.; Bliss, C. Goldstein, E. J. C.. 2016. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: Results from the ASPECT-cUTI trial. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 71(7): 2014-2021	A2
60	Iovleva, A.; Perez, F.; Marshall, S. H.; Hujer, A. M.; Jacobs, M. R.; Stiefel, U.; Ray, A. Bonomo, R. A.. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam in treatment of pulmonary infections by imipenem resistant pseudomonas aeruginosa. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A5
61	Jacqueline, C.; Howland, K. Chesnel, L.. 2017. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 10: 326-329	A2
62	Jog, P.. 2016. Rationale' of antibiotic therapy-Think before you ink !. <i>Indian Pediatrics</i> , 53(9): 775-777	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
63	Kanazawa, S.; Sato, T.; Kohira, N.; Ito-Horiyama, T.; Tsuji, M.; Yamano, Y.. 2017. Susceptibility of imipenem-susceptible but meropenem-resistant bla<inf>IMP-6</inf>-carrying Enterobacteriaceae to various antibacterials, including the siderophore cephalosporin cefiderocol. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 61 (7) (no pagination)(e00576)	A2
64	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. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 53(4): 456-466	A2
65	Katchanov, J.; Asar, L.; Klupp, E. M.; Both, A.; Rothe, C.; Konig, C.; Rohde, H.; Kluge, S.Maurer, F. P.. 2018. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. <i>PLoS ONE</i> , 13 (4) (no pagination)(e0195757)	A2
66	Khil, P. P.; Chiang, A. D.; Ho, J.; Youn, J. H.; Lemon, J. K.; Gea-Banacloche, J.; Frank, K. M.; Parta, M.; Bonomo, R. A.Dekkera, J. P.. 2019. Dynamic emergence of mismatch repair deficiency facilitates rapid evolution of ceftazidime-avibactam resistance in pseudomonas aeruginosa acute infection. <i>mBio</i> , 10 (5) (no pagination)(e01822-19)	A7
67	Kollef, M. H.; Novacek, M.; Kivistik, U.; Rea-Neto, A.; Shime, N.; Martin-Loeches, I.; Timsit, J. F.; Wunderink, R. G.; Bruno, C. J.; Huntington, J. A.; Lin, G.; Yu, B.; Butterson, J. R.Rhee, E. G.. 2019. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 19(12): 1299-1311	A2
68	Kullar, R.; Wagenlehner, F. M.; Popejoy, M. W.; Long, J.; Yu, B.Goldstein, E. J.. 2017. Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam. <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> , 72(3): 900-905	A2
69	Kuti, J. L.; Pettit, R. S.; Neu, N.; Cies, J. J.; Lapin, C.; Muhlebach, M. S.; Novak, K. J.; Nguyen, S. T.; Saiman, L.Nicolau, D. P.. 2015. Microbiological activity of ceftolozane/tazobactam, ceftazidime, meropenem, and piperacillin/tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from children with cystic fibrosis. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 83(1): 53-55	A2
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	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	pseudomonas aeruginosa. Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S367	
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 Pseudomonas aeruginosa in the UK, 2015-16. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(3): 648-657	A2
72	Lob, S.; Hackel, M.; Badal, R.; Young, K.; Motyl, M. Sahn, D.. 2017. Activity of ceftolozane-tazobactam against global pseudomonas aeruginosa and non-susceptible phenotypes: Smart 2016. Open Forum Infectious Diseases, 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 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 Pseudomonas aeruginosa. Journal of Paediatrics and Child Health, 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 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 Pseudomonas aeruginosa from a randomized, double-blind, phase 3 ceftolozane-tazobactam study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 60(7): 4387-4390	A2
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)	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PSA). Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S298-S299	
80	Monogue, M. L.Nicolau, D. P.. 2018. Antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with other antimicrobial agents against MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Clinical Infectious Diseases, 65(1): 158-161	A2
86	Nambiar, P.; Brizendine, K.; Athans, V.Coher, E.. 2017. Clinical experience with novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of multidrug resistant <i>pseudomonas aeruginosa</i> 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
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. Nature Communications, 10 (1) (no pagination)(334)	A1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
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
97	Poirel, L.; De La Rosa, J. M. O.; Kieffer, N.; Dubois, V.; Jayol, A.Nordmanna, P.. 2019. Acquisition of extended-spectrum - lactamase ges-6 leading to resistance to ceftolozane-tazobactam combination in Pseudomonas Aeruginosa. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 63 (1) (no pagination)(e01809-18)	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
98	Popejoy, M. W.; Long, J. Huntington, J. A.. 2017. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. BMC Infectious Diseases, 17 (1) (no pagination)(316)	A2
99	Popejoy, M. W.; Paterson, D. L.; Cloutier, D.; Huntington, J. A.; Miller, B.; Bliss, C. A.; Steenbergen, J. N.; Hershberger, E.; Umeh, O. Kaye, K. S.. 2017. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 72(1): 268-272	A2
100	Pragasam, A. K.; Veeraraghavan, B.; Shankar, B.; Bakthavatchalam, Y.; Mathuram, A.; George, B.; Chacko, B.; Korula, P. Anandan, S.. 2019. Will ceftazidime/avibactam plus aztreonam be effective for NDM and OXA-48-Like producing organisms: Lessons learnt from in vitro study. Indian Journal of Medical Microbiology, 37(1): 34-41	A2
101	Prevel, R.; Boyer, A.; M'Zali, F.; Cockenpot, T.; Lasheras, A.; Dubois, V. Gruson, D.. 2019. Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacterales faecal carriage in a medical intensive care unit: Low rates of cross-transmission and infection. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 8 (1) (no pagination)(112)	A2
102	Purohit, S. Hughes, S.. 2019. Reducing cephalosporin-related supply errors. Clinical Pharmacist, 11(5)	A7
103	Rac, H.; Stover, K. R.; Wagner, J. L.; King, S. T.; Warnock, H. D. Barber, K. E.. 2017. Time-Kill Analysis of Ceftolozane/Tazobactam Efficacy Against Mucoid Pseudomonas aeruginosa Strains from Cystic Fibrosis Patients. Infectious Diseases and Therapy, 6(4): 507-513	A2
104	Recio, R.; Villa, J.; Viedma, E.; Orellana, M.; Lora-Tamayo, J. Chaves, F.. 2018. Bacteraemia due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. International Journal of Antimicrobial Agents, 52(2): 172-179	A2
105	Reich, P.; Boyle, M.; Sullivan, M.; Hogan, P. G.; Thompson, R.; Muenks, C.; Kennedy, C.; Wallace, M.; Burnham, C. A. D. Fritz, S.. 2017. Familial and environmental impact on colonization with antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S685	A2
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. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 36(10): 1879-1887	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
107	Robin, F.; Auzou, M.; Bonnet, R.; Lebreuilly, R.; Isnard, C.; Cattoir, V.Guerin, F.. 2018. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Enterobacter cloacae Complex Clinical Isolates with Different beta-Lactam Resistance Phenotypes. <i>Antimicrobial Agents & Chemotherapy</i> , 62(9): 09	A2
108	Robin, F.; Auzou, M.; Bonnet, R.; Lebreuilly, R.; Isnard, C.; Cattoir, V.Guerin, F.. 2018. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against enterobacter cloacae complex clinical isolates with different -lactam resistance phenotypes. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (9) (no pagination)(e00675-18)	A2
109	Rodriguez-Nunez, O.; Ripa, M.; Morata, L.; de la Calle, C.; Cardozo, C.; Feher, C.; Pellice, M.; Valcarcel, A.; Puerta-Alcalde, P.; Marco, F.; Garcia-Vidal, C.; del Rio, A.; Soriano, A.Martinez-Martinez, J. A.. 2018. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 15: 136-139	A2
110	Rolston, K. V. I.; Gerges, B.; Raad, I.; Aitken, S. L.; Reitzel, R.Prince, R.. 2018. In vitro activity of cefiderocol and comparator agents against gram-negative isolates from cancer patients. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S421-S422	A2
111	Rosen, J. D.; Stojadinovic, O.; McBride, J. D.; Rico, R.; Cho-Vega, J. H.Nichols, A. J.. 2019. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS) in a patient with cystic fibrosis. <i>JAAD Case Reports</i> , 5(1): 37-39	A7
112	Ruiz-Garbajosa, P.Canton, R.. 2017. Epidemiology of antibiotic resistance in <i>pseudomonas aeruginosa</i> . Implications for empiric and definitive therapy. <i>Revista Espanola de Quimioterapia</i> , 30(Supplement 1): 8-12	A7
113	Sacha, G. L.; Neuner, E. A.; Athans, V.; Bass, S. N.; Pallotta, A.; Rivard, K. R.; Bauer, S. R.Brizendine, K. D.. 2017. Retrospective Evaluation of the Use of Ceftolozane/Tazobactam at a Large Academic Medical Center. <i>Infectious Diseases in Clinical Practice</i> , 25(6): 305-309	A2
114	Sader, H.; Flamm, R.; Farrell, D.Jones, R.. 2012. Activity of the novel antimicrobial ceftolozane/tazobactam (CXA-201) tested against contemporary clinical strains from European hospitals. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 3): 382	A2
115	Sader, H. S.; Farrell, D. J.; Castanheira, M.; Flamm, R. K.Jones, R. N.. 2014. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 69(10): 2713-2722	A5
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	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	tract infections in European and United States hospitals (2012). Journal of Infection, 69(3): 266-277	
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 Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. International Journal of Antimicrobial Agents, 51(2): 227-234	Aktuellere Daten verfügbar

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
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. <i>Journal of clinical microbiology</i> , 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). <i>Critical Care. Conference: 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Belgium.</i> , 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. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 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. <i>Journal of global antimicrobial resistance.</i> , 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. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 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. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 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. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 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). <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 60(10): 1462-1471	A2
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	A5

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	meropenem for complicated intraabdominal infections. Surgical Infections, 17 (Supplement 1): S16-S17	
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 Escherichia coli in a hollow-fibre infection model. International Journal of Antimicrobial Agents, 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. P and T, 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. Infectious Diseases and Therapy, 4(4): 513-518	A2
138	Talbot, G. H.. 2010. The antibiotic development pipeline for multidrug-resistant gram-negative bacilli: Current and future landscapes. Infection Control and Hospital Epidemiology, 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. Therapeutic Advances in Drug Safety, 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 Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 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. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 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 klebsiella pneumoniae to innate immune clearance. Journal of Infectious Diseases, 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57(12): 5924-5930	A4
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	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Pseudomonas aeruginosa in the planktonic and biofilm states. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 85(3): 356-359	
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). The Lancet, 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 pseudomonas aeruginosa and associated resistance mechanisms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 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 Pseudomonas aeruginosa infections with ceftolozane/tazobactam. Future Microbiology, 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 Pseudomonas aeruginosa. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 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. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS, 197(Meeting Abstracts)	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	26 (Nr 1-26)	1
EU-CTR	2	2 (Nr. 27-28)	0
ICTRP	3	3 (Nr. 29-31)	0
PharmNet.Bund	8	8 (Nr. 32-39)	0
Summe	40	39	1

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

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982	A1
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	NCT01147640	Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640	A1

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20	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
21	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
22	NCT01445678	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678	A1
23	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
24	NCT03941951	Study to Optimize the Use of New Antibiotics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951	A6
25	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

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26	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			
27	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
28	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			
29	NCT01445665	Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665	A1

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30	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
31	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
PharmNet.Bund			
32	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
33	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

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34	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
35	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
36	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

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37	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
38	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
39	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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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 Enterobacteriales 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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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?TrialsID=EUCTR2014-003485-24-Outside-EU/EEA	A2
(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?TrialsID=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?TrialsID=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?TrialsID=EUCTR2018-000059-42-FR	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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			
(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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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
(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 Nosocomial 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 109 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 109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Fragestellung:</u> Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem (i. v.) Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu i. v. Levofloxacin bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI, einschließlich Pyelonephritis.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Studienziel war der Nachweis der statistischen Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin hinsichtlich der mikrobiologischen Ansprechrate in der ME-Population zur TOC-Visite.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Das sekundäre Hauptziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin hinsichtlich der mikrobiologischen Ansprechrate in der mMITT-Population zur TOC-Visite.</p> <p>Weitere sekundäre Studienziele waren die</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung des klinischen Ansprechens unter Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin in den ME- und mMITT-Populationen zur TOC-Visite • Zusammenfassung des Anteils an Patienten mit Superinfektionen und Neuinfektionen • Zusammenfassung der mikrobiologischen Eradikationsraten pro Erreger • Bewertung der Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam <p><u>Hypothese:</u> Die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist Levofloxacin bezüglich der mikrobiologischen Eradikation zur TOC-Visite sieben ± zwei Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in den ME- und mMITT-Populationen nicht unterlegen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde auf -10 % festgesetzt.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Behandlungsarme betrug 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei globale und zwei lokale Protokoll-Amendments nach Studienbeginn. <u>01.04.2013 (global) und 08.04.2013 (Bulgarien):</u> <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung der gepoolten Datenanalysen der beiden Studien (CXA-cUTI-10-04 und CXA-cUTI-10-05) zur Erreichung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 % Reduzierung der Patientenzahl auf etwa 500 pro Protokoll zur Erreichung der für die gepoolten Datenanalysen erforderlichen Stichprobenzahl Änderung des Signifikanzniveaus von 0,05 auf 0,01, wie in den „Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ der EMA von Mai 2001 empfohlen <u>05.09.2013 (global) und 25.09.2013 (Bulgarien):</u> <ul style="list-style-type: none"> Angleichung der spezifischen Anforderungen von EMA und FDA hinsichtlich primärer und sekundärer (Haupt)Studienziele, Variablen, Populationen und Hauptanalysen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Schriftliche Einwilligungserklärung vor Durchführung studienspezifischer Untersuchungen Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (Alter \geq 18 Jahre) Frauen, die nicht stillten oder die entweder <ul style="list-style-type: none"> a) nicht im gebärfähigen Alter waren (definiert als mindestens ein Jahr postmenopausal, operativ steril nach beidseitiger Tubenligatur, beidseitiger Ovariectomie oder Hysterektomie) oder b) 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 vasktomierter 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 Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pyurie (Leukozytenzahl > 10/µl im nicht zentrifugierten Urin oder ≥ 10 pro High power field im zentrifugierten Urin) • Klinische Zeichen oder Symptome einer komplizierten HWI, entweder als: <ul style="list-style-type: none"> a) Pyelonephritis, erkennbar anhand von mindestens zwei der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentiertes Fieber (orale Temperatur > 38 °C), zusammen mit Symptomen von Muskelsteifheit, Schüttelfrost oder Hitzegefühl ○ Flankenschmerz ○ Druckschmerz im kostovertebralen Winkel oder suprapubischer Schmerz bei der körperlichen Untersuchung ○ Übelkeit oder Erbrechen ODER b) Komplizierte untere HWI (complicated lower urinary tract infection, cLUTI), erkennbar anhand von mindestens zwei der folgenden neuen oder sich verschlimmernden komplizierten HWI-Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dysurie, erhöhte Miktionsfrequenz oder Harndrang ○ Dokumentiertes Fieber (orale Temperatur > 38 °C), zusammen mit Symptomen von Muskelsteifheit, Schüttelfrost oder Hitzegefühl ○ Suprapubischer Schmerz oder Flankenschmerz ○ Druckschmerz im kostovertebralen Winkel oder suprapubischer Schmerz bei der körperlichen Untersuchung oder ○ Übelkeit oder Erbrechen PLUS mindestens einer der folgenden Komplikationsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Männer mit anamnestisch dokumentiertem Harnverhalt ○ Verweilkatheter der Harnwege, der während der Behandlungsphase bzw. vor Behandlungsende (EOT), d. h., innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Dosis der Studienmedikation, entfernt werden sollte ○ Aktuelle obstruktive Uropathie, die während der Behandlungsphase bzw. vor EOT medizinisch oder operativ gelindert werden sollte ○ Jede funktionale oder anatomische Anomalie des Urogenitaltraktes (einschließlich anatomischer Fehlbildungen oder neurogene Blase) mit Entleerungsstörung, die in einen Resturin von wenigstens 100 ml resultierte • Urinkultur zu Baseline innerhalb von 24 Stunden vor Infusionsbeginn der Erstdosis (Patienten konnten vor Bekanntsein der Ergebnisse der Urinkultur zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in die Studie aufgenommen werden und mit der Studienmedikation beginnen.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedarf an i. v. antibakterieller Therapie zur Behandlung der mutmaßlichen komplizierten HWI <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte anamnestisch bekannte mäßige oder schwere Überempfindlichkeit oder allergische Reaktion gegenüber/auf Beta-Laktam- oder Chinolon-Antibiotika (Ausnahme für Beta-Laktame: bekannter leichter Ausschlag mit anschließender problemloser Re-Exposition) • Eine weitere Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Bedarf an systemischer antibakterieller Therapie zusätzlich zur i. v. Studienmedikation (Ausnahme: Wirkstoffe mit ausschließlich grampositiver Aktivität, z. B. Vancomycin, Linezolid) • Erhalt einer beliebigen Menge einer potenziell therapeutischen antibakteriellen Behandlung nach der Entnahme der Urinkultur zu Baseline und vor der Erstdosis • Erhalt einer beliebigen Dosis eines potenziell therapeutischen antibakteriellen Wirkstoffs zur Behandlung der aktuellen HWI innerhalb von 48 Stunden vor Entnahme der Urinkultur zu Baseline (Ausnahme: Patienten mit vorheriger Antibiotikatherapie gegen aktive komplizierte HWI, sofern mindestens 48 Stunden zwischen der letzten Antibiotikadosis und der Entnahme der Urinkultur zu Baseline verstrichen waren. Patienten mit aktueller antibiotischer komplizierter HWI-Prophylaxe, die Zeichen und Symptome einer aktiven neuen komplizierten HWI zeigten, konnten aufgenommen werden bei Erfüllung aller anderen Eignungskriterien, einschließlich Entnahme einer Urinkultur zu Baseline) • Hartnäckige HWI zu Baseline, die nach Ansicht des Prüfarztes mehr als sieben Tage Behandlung mit der Studienmedikation bedurfte • Komplette, permanente Harnwegsobstruktion • Bestätigte Pilzinfektion der Harnwege zum Zeitpunkt der Randomisierung (mit $\geq 10^3$ KBE/ml) • Permanenter Blasenkatheter oder Harnstent, einschließlich Nephrostomie • Mutmaßlicher oder bestätigter perinephritischer oder intrarenaler Abszess • Mutmaßliche oder bestätigte Prostatitis • Ileum-Conduit oder bekannter vesikorener Reflux • Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte CrCl < 30 ml/min), Notwendigkeit einer Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämofiltration oder eine Oligurie (Urinmenge < 20 ml/h über 24 Stunden)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verweilkatheter der Harnwege, der vor EOT nicht entfernt werden sollte (Ausnahme: intermittierende Katheterisierung während der Behandlungsphase) • Jede Verfassung oder Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Datenqualität beeinträchtigt hätte • Jede schnell fortschreitende Erkrankung oder eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung (einschließlich akuten Leberversagens, Lungenversagen und septischem Schock) • Immunschwächekrankheit, einschließlich gesicherten erworbenen Immunschwächesyndroms (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS), maligne hämatologische Erkrankungen oder Knochenmarktransplantation oder immunsuppressive Therapie, einschließlich Krebs-Chemotherapie, Medikation zur Prävention von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation oder Gebrauch von Kortikosteroiden ≥ 40 mg Prednison pro Tag kontinuierlich über mehr als zwei Wochen vor Randomisierung • Ein oder mehr abnorme Laborbefunde zu Baseline: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkaline Phosphatase oder Gesamtbilirubin über dem Dreifachen der Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN), absolute Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $< 40.000/\mu\text{l}$ oder Hämatokrit $< 20\%$ • Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat / -produkt innerhalb von 30 Tagen vor der Erstdosis • Vorherige Teilnahme an einer Studie mit CXA-101 oder Ceftolozan/Tazobactam • Schwangere oder stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 135 Zentren in 25 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika sowie Rest der Welt durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Jeder randomisierte Patient erhielt alle acht \pm zwei Stunden (q8h) insgesamt vier intravenöse (i. v.) Infusionen pro Tag, über sieben Tage mit möglicher Verlängerung auf neun Tage:</p> <p>Gruppe 1 (experimenteller Arm) Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan und 500 mg Tazobactam):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tagesdosis als 60-minütige Ceftolozan/Tazobactam-Infusion und gleichzeitige 90-minütige Dummy-Infusion (Placebo zu Levofloxacin) 2. und 3. Tagesdosis als 60-minütige Ceftolozan/Tazobactam-Infusion <p>Gruppe 2 (aktiver Komparator)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Levofloxacin 750 mg: 1. Tagesdosis als 90-minütige Levofloxacin-Infusion und gleichzeitige 60-minütige Dummy-Infusion (Placebo zu Ceftolozan/Tazobactam) 2. und 3. Tagesdosis als 60-minütige Dummy-Infusion (Placebo zu Ceftolozan/Tazobactam) Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30 – 50 ml/min) wurden die Dosierungen von Ceftolozan/Tazobactam auf 750 mg i. v. q8h und von Levofloxacin auf 750 mg i. v. q48h 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	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mikrobiologische Ansprechrate in der ME-Population zur TOC-Visite, sieben ± zwei Tage nach der letzten Dosis <p>Mikrobiologisches Ansprechen im Sinne einer Eradikation wurde definiert als Rückgang aller zu Baseline präsenten uropathogenen Erreger (baseline infecting pathogen, BIP) auf < 10³ CBE/ml.</p> <p>Die ME (at TOC)-Population war eine Untergruppe der klinisch evaluierbaren (CE at TOC)-Population, die eine entnommene Urinkultur mit interpretierbarem Ergebnis zum TOC aufwies.</p> <p>Sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mikrobiologische Ansprechrate in der mMITT-Population zur TOC-Visite, sieben ± zwei Tage nach der letzten Dosis <p>Die mMITT-Population war eine Untergruppe der MITT-Population (alle randomisierten, mit Studienmedikation behandelten Patienten) mit wenigstens einem und maximal zwei uropathogenen Erregern mit jeweils ≥ 10⁵ CBE/ml in der Urinkultur zu Baseline</p> <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mikrobiologische Ansprechrate zum Behandlungsende und zur LFU-Visite in der ME (at LFU)-Population <p>Die ME (at LFU)-Population war eine Untergruppe der ME (at TOC)-Population und umfasste alle Patienten, die eine mikrobiologische Eradikation zur TOC-Visite zeigten und einen LFU 21 – 42 Tage nach Behandlungsende absolviert hatten (oder die als mikrobiologische Therapieversager zwischen TOC- und LFU-Visite klassifiziert wurden).</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische Ansprechrate von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin zum Behandlungsende und zur TOC-Visite in der CE (at TOC)-Population <p>Klinisches Ansprechen im Sinne einer klinischen Heilung wurde definiert als vollständiges Abklingen oder deutliche Verbesserung der Zeichen und Symptome</p>

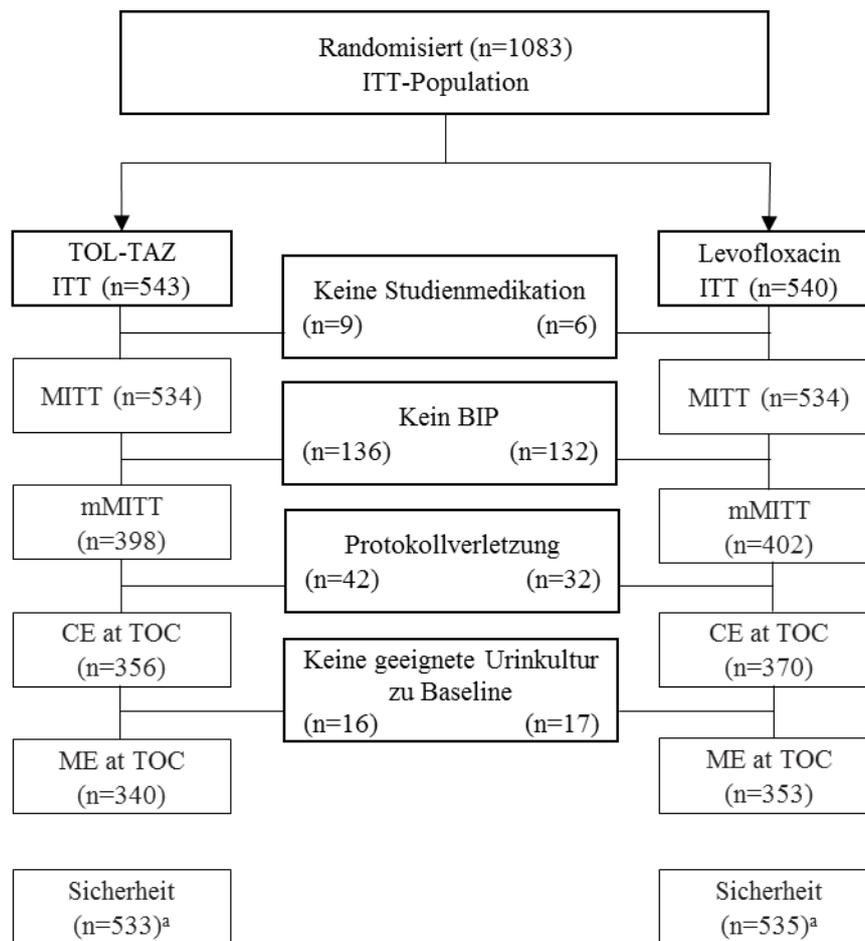
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Baseline ohne Bedarf an zusätzlicher Antibiotika-Therapie nach Behandlungsende.</p> <p>Die CE (at TOC)-Population war eine Untergruppe der mMITT-Population und schloss alle Patienten ein, die prüfplanadhärent waren und eine TOC-Visite innerhalb des spezifizierten Zeitfensters mit einem klinisch evaluierbaren Ergebnis absolviert hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Ansprechrate von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin zur LFU-Visite in der CE (at LFU)-Population <p>Dauerhaftes klinisches Ansprechen im Sinne einer anhaltenden klinischen Heilung wurde definiert als kein Nachweis eines erneuten Auftretens der vor Therapiebeginn präsenten Zeichen und Symptome nach Behandlungsende.</p> <p>Die CE (at LFU)-Population war eine Untergruppe der CE (at TOC)-Population mit einer klinischen Heilung zur TOC-Visite und einem LFU 21 – 42 Tage nach Behandlungsende.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Superinfektionen und Neuinfektionen • Mikrobiologische Eradikationsrate pro Erreger <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Vitalparameter • Klinische Laborparameter • Körperliche Untersuchung <p>Die Sicherheitspopulation schloss alle Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten hatten.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Wesentliche Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Zielkriterium wurde vom zusammengesetzten mikrobiologischen und klinischen Ansprechen zum mikrobiologischen Ansprechen allein geändert. • Die Patientenpopulation für den primären und sekundären (Haupt)Wirksamkeitsendpunkt wurde von der mMITT- zur ME-Population bzw. von der ME- zur mMITT-Population geändert. • Das KI für den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde von 95 %-KI und einseitigem Signifikanzniveau von 0,025 auf 99 %-KI und einseitiges Signifikanzniveau von 0,01 geändert. • Die Definition der mikrobiologischen Eradikation bei Rückgang aller BIP auf < 10⁴ CBE/ml wurde in Rückgang aller BIP auf < 10³ CBE/ml geändert. <p>Die Änderungen erfolgten unter Berücksichtigung der „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Dezember 2011) und ihres Addendums (Oktober 2013) der EMA. <ul style="list-style-type: none"> Das Zeitfenster für die LFU-Visite wurde von 28 – 35 Tagen auf 21 – 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erweitert, um 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, Ceftolozan/Tazobactam-cUTI-10-04 und Ceftolozan/Tazobactam-cUTI-10-05. Die geplante Stichprobengröße für die konsolidierte Studie wurde auf 954 Patienten (477 pro Behandlungsarm) festgelegt, um eine Anzahl von 334 mikrobiologisch evaluierbaren Patienten (ME at TOC)-Population) pro Behandlungsarm zu erzielen. Mit 334 Patienten pro Arm besaß die Studie eine Power von ungefähr 80 % zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin bei einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 10,0 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,005 in der ME (at TOC)-Population. Die Berechnungen setzten voraus, dass 70 % der Patienten mikrobiologisch evaluierbar waren und dass die mikrobiologische Ansprechrate in beiden Gruppen 82,8 % 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 (Ceftolozan/Tazobactam oder Levofloxacin) basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach den Studienzentren verwendet. Das Zuteilungsverhältnis der Patienten zur Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam oder Levofloxacin 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 interaktives Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) zur Verfügung. Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode 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	Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 (letzter Tag der Screeningphase), sobald der Patient die Voraussetzungen zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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	<p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl an Studienzentren bei gleichzeitig erwarteter geringer Anzahl an Patienten pro Zentrum wurde die Primäranalyse adjustiert mit Stratifizierung nach der geografischen Region.</p> <p>Die Nichtunterlegenheits-Hypothese wurde mit Hilfe eines zweiseitigen 99 %-KI zum einseitigen Signifikanzniveau 0,005 getestet. Die Berechnung des zweiseitigen 99 %-KI der Differenz von Ceftolozan/Tazobactam minus Levofloxacin basierte auf stratifizierten Newcombe-KI mit Mindestrisikogewichten. Lag die untere Intervallgrenze des KI über -10 % in den ME- und mMITT-Populationen für den primären und den sekundären (Haupt-) Wirksamkeitsendpunkt, wurde Nichtunterlegenheit beansprucht.</p> <p>Zusätzlich erfolgte eine nicht stratifizierte Analyse anhand des zweiseitigen 99 %-KI nach der Wilson-Methode für die einzelnen Behandlungsgruppen und für die Differenz (Ceftolozan/Tazobactam minus Levofloxacin). Für klinisches und mikrobiologisches Ansprechen zu EOT, TOC und LFU wurde für die ME- und mMITT-Populationen darüber hinaus das 95 %-Wilson-Score-Intervall berechnet.</p> <p>Analyse der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Analyse wurden alle Patienten herangezogen, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheitsparameter wurden nach Anteil der Patienten mit 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	Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte wurden für folgende Kategorien durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Diagnose (Pyelonephritis, cLUTI) • BIP (empfindlich gegenüber Levofloxacin, resistent gegenüber Levofloxacin) • CrCl (ml/min) (≤ 50, > 50) • Region (Osteuropa, Nordamerika, Südamerika, Rest der Welt) • Bakteriämie zu Baseline (ja, nein) • Alter (Jahre) ($\geq 18 - < 65$, $\geq 65 - < 75$, ≥ 75) und ($\geq 18 - < 45$, $\geq 45 - < 65$, ≥ 65) • ESBL-positive BIP (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 7 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	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 1083</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftolozan/Tazobactam: n = 543 • Levofloxacin: n = 540 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 1068</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftolozan/Tazobactam: n = 534 • Levofloxacin: n = 534 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 693</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftolozan/Tazobactam: n = 340 • Levofloxacin: n = 353
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten:</p> <p><u>Ceftolozan/Tazobactam</u>: n = 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenwunsch: n = 13 • Lost-to-Follow-up: n = 9 • Fehlende Einwilligungserklärung: n = 1 • Andere: n = 7 <p><u>Levofloxacin</u>: n = 25</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 1 • Patientenwunsch: n = 10 • Lost-to-Follow-up: n = 10 • Andere: n = 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Juli/September 2011 Studienende: Mai/September 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		



Behandlung abgebrochen (n=30), Gründe:

- Patientenwunsch: n=13 (2,4%)
- Lost-to-Follow-up: n=9 (1,7%)
- Fehlende Einwilligungserklärung: n=1 (0,2%)
- Andere: n=7 (1,3%)

Behandlung abgebrochen (n=25), Gründe:

- UE: n=1 (0,2%)
- Patientenwunsch: n=10 (1,9%)
- Lost-to-Follow-up: n=10 (1,9%)
- Andere: n=4 (0,7%)

Abbildung 7: Flow Chart der Studie PN0006

a: Ein Patient wurde in den Behandlungsarm Ceftolozan/Tazobactam randomisiert, erhielt aber Levofloxacin. Der Patient wurde für die Wirksamkeitsanalysen dem Behandlungsarm Ceftolozan/Tazobactam, für die Sicherheitsanalysen dem Behandlungsarm Levofloxacin zugeordnet.

Tabelle 110 (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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other common gramnegative pathogens recovered from hospitalized patients in Germany Untersuchung der in-vitro Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika gegenüber <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und anderen gramnegativen Erregern in klinischen Isolaten aus deutschen Zentren.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Im Krankenhaus erworbene Infektionen werden häufig durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) verursacht, ein Erreger der gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika resistent ist. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa [®]) ist die Kombination aus dem neuen und <i>Pseudomonas</i> -wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch <i>Pseudomonas</i> -aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber <i>P. aeruginosa</i> jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen <i>P. aeruginosa</i> -Resistenz-mechanismen, einschließlich dem Verlust der OprD, chromosomaler AmpC und der Überregulation von Effluxpumpen, sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter <i>P. aeruginosa</i> -Stämme aktiv ist. Durch die Kombination mit dem BLI Tazobactam wird dieses Wirkspektrum erweitert und umfasst auch ESBL produzierende Enterobacterales Spezies. In der vorliegenden Studie wurde die in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika in klinischen Isolaten aus Patienten mit verschiedenen im Krankenhaus erworbenen Infektionen untersucht.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Für die Auswahl der Erreger wurden folgende Selektionskriterien gewählt: <ul style="list-style-type: none"> • 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. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN006

Studie: PN006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	PN006

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Mikrobiologisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Superinfektion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Neue Infektion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kresken 2019

Studie: Kresken 2019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	Kresken 2019

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung ist nicht möglich, da es sich um eine in-vitro-Studie ohne Behandlung von Patienten handelt

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung ist nicht möglich, da es sich um eine in-vitro-Studie ohne Behandlung von Patienten handelt

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der in-vitro-Untersuchung handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, das so angelegt ist, dass der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann. Grundsätzlich kann hier daher nicht von hoch verzerrten Ergebnissen

ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Bewertung von Antibiotika und der Durchführung der Untersuchung unter anerkannten Standards an einem Referenzlabor, lässt die Studie aussagekräftige Nachweise zum Zusatznutzen des Arzneimittels zu.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Suszeptibilität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

nicht zutreffend

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

nicht zutreffend

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben 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

Tabelle 4-113 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 4-113: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite

Charakteristikum	Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b = 70	Levofloxacin N ^b = 74
Dysurie, n^c (%)		
Unverändert	9 (12,9)	6 (8,1)
Schlechter	1 (1,4)	2 (2,7)
Verbessert	58 (82,9)	63 (85,1)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (1,4)	3 (4,1)
Harnfrequenz, n^c (%)		
Unverändert	15 (21,4)	10 (13,5)
Schlechter	1 (1,4)	1 (1,4)
Verbessert	52 (74,3)	60 (81,1)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (1,4)	3 (4,1)
Harndrang, n^c (%)		
Unverändert	17 (24,3)	16 (21,6)
Schlechter	1 (1,4)	1 (1,4)
Verbessert	50 (71,4)	54 (73,0)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (1,4)	3 (4,1)
Flankenschmerzen, n^c (%)		
Unverändert	47 (67,1)	49 (66,2)
Schlechter	0 (0,0)	1 (1,4)
Verbessert	22 (31,4)	23 (31,1)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,4)
Suprapubischer Schmerz, n^c (%)		
Unverändert	10 (14,3)	9 (12,2)
Schlechter	1 (1,4)	1 (1,4)
Verbessert	58 (82,9)	63 (85,1)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,4)
Fieber und Schüttelfrost, n^c (%)		
Unverändert	49 (70,0)	53 (71,6)
Schlechter	0 (0,0)	1 (1,4)
Verbessert	20 (28,6)	19 (25,7)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,4)
Suprapubische Empfindlichkeit, n^c (%)		
Unverändert	13 (18,6)	16 (21,6)
Schlechter	1 (1,4)	1 (1,4)
Verbessert	55 (78,6)	56 (75,7)

Charakteristikum	Studie: PN006 komplizierte HWI ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam N ^b = 70	Levofloxacin N ^b = 74
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,4)
Druckschmerz im kostovertebralen Winkel, n^c (%)		
Unverändert	56 (80,0)	59 (79,7)
Schlechter	0 (0,0)	1 (1,4)
Verbessert	13 (18,6)	13 (17,6)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,4)
Übelkeit oder Erbrechen, n^c (%)		
Unverändert	49 (70,0)	64 (86,5)
Schlechter	0 (0,0)	0 (0,0)
Verbessert	20 (28,6)	9 (12,2)
Nicht erfasst	1 (1,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,4)
a: Datenschnitt: 07. November 2013		
b: Anzahl an Patienten: mMITT-Population		
c: Anzahl an Patienten pro Kategorie		
HWI: Harnwegsinfektion; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.		