



IQWiG-Berichte – Nr. 1454

**Ceftolozan/Tazobactam
(bakterielle Infektionen,
mehrere Anwendungsgebiete,
< 18 Jahre) –**

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: G22-27
Version: 1.0
Stand: 10.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ceftolozan/Tazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, < 18 Jahre) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.08.2022

Interne Auftragsnummer

G22-27

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Frangen
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Ceftolozan, Tazobactam, Intraabdominale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Ceftolozane, Tazobactam, Intraabdominal Infections, Urinary Tract Infections, Pyelonephritis, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: cIAI	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cUTI	10
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	10
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	14
4.2.1 Behandlungsdauer	14
4.2.2 Verbrauch	14
4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	15
4.2.6 Versorgungsanteile	15

5	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: akute Pyelonephritis	16
5.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	16
5.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
5.1.2	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
5.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	19
6	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	20
6.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
6.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
6.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
6.4	Kosten der Therapie für die GKV.....	22
6.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
7	Literatur	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)	4
Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B)	10
Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)	16
Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, und C).....	21
Tabelle 5: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall (Anwendungsgebiete A, B und C) bezogen auf 1 Jahr.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
cIAI	komplizierte intraabdominelle Infektion
cUTI	komplizierte Harnwegsinfektion
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Ceftolozan/Tazobactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet A), von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) (Anwendungsgebiet B) sowie der akuten Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C). Ceftolozan/Tazobactam ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde daher von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt [1].

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1c SGB V, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Reserveantibiotika. Sie wird u. a. auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt. Daher ist die Nutzenbewertung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: cIAI

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die cIAI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet aus pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine cIAI aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 3.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Da sich dem pU zufolge das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam explizit gegen *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz richtet, schränkt der pU die Zielpopulation auf die von diesem Erreger betroffenen Patientinnen und Patienten ein. In diesem Zusammenhang gibt der pU an, dass Daten zu diesem Erreger entscheidend sind für die Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum [4] und für den Erreger in einer Erregerliste des Robert Koch-Instituts (RKI) [5] die Behandelbarkeit nicht als ausreichend angegeben wurde. Diese Charakterisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2 näher adressiert und bewertet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fallzahl)
1	Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit intraabdominellen Infektionen in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	–	9142–9858 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	–	23
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	17–19

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2017. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2020.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Herleitung der Fallzahlen basiert in den Schritten 1 und 2 auf Ergebnissen aus der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [6]. Darin stehen ambulante und stationäre Abrechnungsdaten von 529 352 (Jahr 2017) bzw. 538 085 (Jahr 2018) bzw. 539 685 (Jahr 2019) bzw. 530 880 (Jahr 2020) vollversicherten Kindern und Jugendlichen aus 16 Krankenkassen zur Verfügung, wobei in der vorliegenden Herleitung ausschließlich stationäre Fälle berücksichtigt wurden. Dem pU zufolge ist die in der Stichprobe der DADB erfasste Population vergleichbar mit der gesamtdeutschen GKV-Population. Die Hochrechnung der Anzahl der Fälle in der Stichprobe auf die gesamte GKV erfolgte mithilfe eines geschlechts- sowie altersbasierten Hochrechnungsfaktors für das jeweilige Jahr.

Schritt 1: Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit intraabdominellen Infektionen in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

In diesem Schritt wurden Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit den folgenden ICD-10-GM-Codes als Haupt- oder Nebendiagnose erfasst:

- K35.2 (Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis)
- K35.30 (Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis ohne Perforation oder Ruptur)
- K35.31 (Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis mit Perforation oder Ruptur)
- K35.32 (Akute Appendizitis mit Peritonealabszess)
- K57.0- (Divertikulose des Dünndarmes mit Perforation und Abszess)
- K57.2- (Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszess)
- K57.42 (Divertikulitis sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.8- (Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess)
- K63.1 (Perforation des Darmes [nichttraumatisch])
- K65.0 (Akute Peritonitis)
- K80.0- (Gallenblasenstein mit akuter Cholezystitis)
- K80.40 (Gallengangstein mit Cholezystitis, ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion)
- K81.0 (Akute Cholezystitis)

Hochgerechnet auf die gesamte GKV gibt der pU die folgenden Fallzahlen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten an, die über die oben genannten ICD-10-GM-Codes erfasst wurden:

- Jahr 2017: 9142
- Jahr 2018: 9453

- Jahr 2019: 9787
- Jahr 2020: 9858

Schritt 2: Prognose der Anzahl der Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022

Wegen der vom pU vorgenommenen Einschränkung auf Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz (siehe Abschnitt 3.1.1) wurde – mittels Operationalisierung über multiresistente-gramnegative-Stäbchen-mit-Resistenz-gegen-4-der-4-Antibiotikagruppen(4MRGN)-Erreger – in diesem Schritt zunächst auf Fälle mit dem Erreger Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN eingeschränkt. Hierfür zieht der pU den ICD-10-GM-Code U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN) heran.

Der pU erläutert, dass er lediglich für das Jahr 2019 eine Anzahl von 1 Fall identifizieren konnte und – nach der Hochrechnung auf die gesamte GKV – eine Anzahl von 23 Fällen mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN ermitteln konnte. Der pU schreibt die von ihm ermittelte Fallzahl für die Jahre 2021 und 2022 fort.

Schritt 3: Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Isolate mit Carbapenemase nicht sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam sind. Hierzu zieht der pU für den Erreger Pseudomonas aeruginosa aus Schritt 2 die zugehörigen Angaben aus den Epidemiologischen Bulletins des RKI zu den Jahren 2017 bis 2020 [7-10] heran. Die Angaben beziehen sich auf Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Dabei subtrahiert der pU jeweils von der Anzahl der getesteten Isolate die Anzahl der Carbapenemase produzierenden Isolate und teilt das Ergebnis durch die Anzahl der getesteten Isolate. Von den so je Jahr ermittelten Anteilswerten multipliziert der pU den niedrigsten (72,3 % aus dem Jahr 2017) und den höchsten (81,2 % aus dem Jahr 2019) Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2. Der pU ermittelt somit eine Spanne von 17 bis 19 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Erreger [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Davon abweichend schränkt der pU die GKV-Zielpopulation weiter ein (siehe unten: Bewertung zu Schritt 2). Aus diesem Grund und aus weiteren maßgeblichen Gründen, die im Folgenden dargestellt werden, sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen unsicher. Sofern weitere Erreger berücksichtigt werden (siehe Bewertung zu Schritt 2), ist von einer höheren Patientenzahl auszugehen.

Zu Schritt 1: Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit intraabdominellen Infektionen in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

Der pU berücksichtigt in Schritt 1 keine unspezifischen Codes wie z. B. K65.8 (Sonstige Peritonitis). Unter diesen Codes könnten sich weitere Fälle mit cIAI befinden. Auf der anderen Seite deuten die Bezeichnungen einiger der aufgeführten ICD-10-GM-Codes – z. B. K81.0 – darauf hin, dass sie auch bei nicht komplizierten intraabdominellen Infektionen kodiert werden könnten. Darüber hinaus gibt der pU zwar in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1) korrekt an, dass eine Organüberschreitung ein Kriterium für das Vorliegen einer cIAI ist [11]. Das zusätzliche Kriterium der Organüberschreitung wird in der Herleitung des pU durch den herangezogenen ICD-10-GM-Code nicht berücksichtigt. Demnach ist das Vorgehen des pU in Schritt 1 mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2: Einschränkung auf Pseudomonas aeruginosa und Prognose für das Jahr 2022

Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz (siehe Abschnitt 3.1.1) ein. Zwar kann dadurch ein großer Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Es ist jedoch aus den folgenden Gründen unklar, wie viele darüber hinausgehende Fälle für die GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen sind:

- Der pU schließt weitere Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3]. Zu diesen Erregern könnten auch Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca und Klebsiella pneumoniae zählen, für die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit bei Vorliegen einer Carbapenemresistenz als fehlend angegeben wurde.
- Reserveantibiotika können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [11,12].

Darüber hinaus basiert die Hochrechnung des pU auf insgesamt 1 Fall aus der Stichprobe im Jahr 2019, während in den anderen Jahren keine Fälle identifiziert werden konnten. Die vom pU ermittelte Fallzahl nach der Hochrechnung ist aufgrund der sehr geringen Patientenbasis mit Unsicherheit behaftet, was der pU selbst einräumt.

Zu Schritt 3: Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren, entspricht zwar dem in der Fachinformation [3] angegebenen Wirkmechanismus von Tazobactam. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Ceftolozan/Tazobactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger keine Carbapenemase produziert.

Zur Unsicherheit trägt weiterhin bei, dass die Angaben, die der pU den Epidemiologischen Bulletins des RKI entnimmt, nicht nach erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und

Patienten aufgeteilt sind. Es ist unklar, ob und inwiefern sich die vom pU ermittelten Anteilswerte bei einer ausschließlichen Betrachtung von Angaben für pädiatrische Patientinnen und Patienten unterscheiden würden.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [13,14], der Verfügbarkeit eines weiteren Reserveantibiotikums [15] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem früheren Verfahren

In einem vorangegangenen Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu einem Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI [15]) vorgelegt. Die Zahlen wurden für pädiatrische Patientinnen und Patienten nicht separat ausgewiesen. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam [16] von dem von Ceftolozan/Tazobactam unterscheidet (siehe Schritt 2) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden. Wegen dieser Unterschiede ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus dem Dossier des anderen genannten Reserveantibiotikums heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schreibt die angenommene Anzahl der Fälle im Jahr 2022 in der GKV-Zielpopulation (17 bis 19 Fälle) für die Jahre von 2023 bis 2027 fort.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceftolozan/Tazobactam entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Fall und Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73 m² zugrunde [3]. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch für die Obergrenze nachvollziehbar. Für die Untergrenze geht der pU davon aus, dass für die 3 Behandlungen pro Behandlungstag lediglich

1 Durchstechflasche benötigt wird, da die Haltbarkeit der Lösung nach der Rekonstitution 24 Stunden beträgt und aus 1 Durchstechflasche unter der Annahme eines minimalen Körpergewichts von 1,5 kg der pädiatrischen Patientinnen und Patienten 3 Infusionsbeutel bzw. -spritzen zubereitet werden können. Der Fachinformation [3] ist jedoch zu entnehmen, dass das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht nach der Rekonstitution sofort verwendet werden sollte. Für die Untergrenze kann demnach ein höherer Verbrauch entstehen, wenn pro Behandlung 1 Durchstechflasche veranschlagt wird.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Ceftolozan/Tazobactam in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.05.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Zudem gibt der pU an, dass aufgrund der stationären Behandlung Kosten im Rahmen einer diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 544,43 € bis 4573,17 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die für die Obergrenze plausibel sind. Für die Untergrenze können höhere Arzneimittelkosten anfallen als vom pU angegeben. Es entstehen Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass Ceftolozan/Tazobactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet wird und daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz kommt. Weiterhin werde Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum erst dann eingesetzt, wenn aufgrund von Resistenzen die Zahl der Therapiealternativen begrenzt ist. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass Ceftolozan/Tazobactam in seltenen Fällen, z. B. bei Hochrisikopatientinnen bzw. -patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit carbapenemresistenten Pseudomonas, auch im Rahmen einer kalkulierten Therapie zum Einsatz kommen kann. Der pU erläutert weiterhin, dass insbesondere bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine kalkulierte Therapie nur in akuten Fällen begonnen werden darf.

Der pU geht zudem nicht von einem wesentlichen Einfluss der Kontraindikationen von Ceftolozan/Tazobactam auf die Versorgungsanteile aus.

4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cUTI

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

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

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die cUTI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet aus pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine cUTI aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 4.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Da sich dem pU zufolge das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam explizit gegen *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz richtet, schränkt der pU die Zielpopulation auf die von diesem Erreger betroffenen Patientinnen und Patienten ein. In diesem Zusammenhang gibt der pU an, dass Daten zu diesem Erreger entscheidend sind für die Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum [4] und für den Erreger in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit nicht als ausreichend angegeben wurde. Diese Charakterisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 4.1.2 näher adressiert und bewertet.

4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fallzahl)
1	Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit cUTI in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	–	10 284–11 314 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	–	22
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	16–18

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2020. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2017.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Herleitung der Fallzahlen für Schritt 1 und 2 beruht auf Ergebnissen einer Datenquelle [6], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben wird.

Schritt 1: Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit cUTI in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

Der pU zieht die folgenden ICD-10-GM-Codes zur Erfassung der Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit cUTI heran, die als Haupt- oder Nebendiagnose kodiert sein mussten:

- N30.0 (Akute Zystitis)
- N34.1 (Unspezifische Urethritis)
- N39.0 (Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet)

Hochgerechnet auf die gesamte GKV gibt der pU die folgenden Fallzahlen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten an, die über die oben genannten ICD-10-GM-Codes erfasst wurden:

- Jahr 2017: 11 314
- Jahr 2018: 10 991
- Jahr 2019: 11 082
- Jahr 2020: 10 248

Schritt 2: Prognose der Anzahl der Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022

Wegen der vom pU vorgenommenen Einschränkung auf Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz (siehe Abschnitt 4.1.1) wurde – mittels Operationalisierung über 4MRGN-Erreger – in diesem Schritt zunächst auf Fälle mit dem Erreger Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN eingeschränkt. Hierfür zieht der pU den ICD-10-GM-Code U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN) heran.

Der pU erläutert, dass er lediglich für das Jahr 2018 eine Anzahl von 1 Fall identifizieren konnte und – nach der Hochrechnung auf die gesamte GKV – eine Anzahl von 22 Fällen mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN ermitteln konnte. Der pU schreibt die von ihm ermittelte Fallzahl für die Jahre 2021 und 2022 fort.

Schritt 3: Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Isolate mit Carbapenemase nicht sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam sind. Hierzu zieht der pU für den Erreger Pseudomonas aeruginosa aus Schritt 2 die zugehörigen Angaben aus den Epidemiologischen Bulletins des RKI zu den Jahren 2017 bis 2020 [7-10] heran. Die Angaben beziehen sich auf Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Dabei subtrahiert der pU jeweils von der Anzahl der getesteten Isolate die Anzahl der Carbapenemase produzierenden Isolate und

teilt das Ergebnis durch die Anzahl der getesteten Isolate. Von den so je Jahr ermittelten Anteilswerten multipliziert der pU den niedrigsten (72,3 % aus dem Jahr 2017) und den höchsten (81,2 % aus dem Jahr 2019) Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2. Der pU ermittelt somit eine Spanne von 16 bis 18 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Erreger [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Davon abweichend schränkt der pU die GKV-Zielpopulation weiter ein (siehe unten: Bewertung zu Schritt 2). Aus diesem Grund und aus weiteren maßgeblichen Gründen, die im Folgenden dargestellt werden, sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen unsicher. Sofern andere Erreger berücksichtigt werden (siehe Bewertung zu Schritt 2), ist von einer abweichenden Patientenzahl auszugehen.

Zu Schritt 1: Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit cUTI in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

Das Vorgehen des pU in Schritt 1 zur Identifikation von Fällen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit cUTI ist mit Unsicherheit behaftet. Zum einen berücksichtigt der pU keine unspezifischen Codes wie z. B. N30.9 (Zystitis, nicht näher bezeichnet). Unter diesen Codes könnten weitere Fälle mit cUTI vermutet werden. Es ist andererseits darauf hinzuweisen, dass sich anhand der vom pU herangezogenen ICD-10-GM-Codes nicht ergibt, ob es sich um eine cUTI oder lediglich eine unkomplizierte Harnwegsinfektion handelt, wodurch in den vom pU dargestellten Fallzahlen auch Fälle enthalten sein können, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Lediglich bei Säuglingen in den ersten Lebensmonaten kann jede symptomatische Harnwegsinfektion als kompliziert eingestuft werden [17].

Zu Schritt 2: Einschränkung auf Pseudomonas aeruginosa und Prognose für das Jahr 2022

Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz (siehe Abschnitt 4.1.1) ein. Dieses Vorgehen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur bedingt nachvollziehbar. Der Erreger Pseudomonas aeruginosa ist nicht unter den Erregern gelistet, für die gemäß Fachinformation eine Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen ist [3]. Weiterhin schließt der pU diejenigen Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei cUTI in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3]. Zu diesen Erregern könnten auch Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae zählen, für

die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit bei Vorliegen einer Carbapenemresistenz als fehlend angegeben wurde.

Reserveantibiotika können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [11,12].

Darüber hinaus basiert die Hochrechnung des pU auf insgesamt 1 Fall aus der Stichprobe im Jahr 2018, während in den anderen Jahren keine Fälle identifiziert werden konnten. Die vom pU ermittelte Fallzahl nach der Hochrechnung ist aufgrund der sehr geringen Patientenbasis mit Unsicherheit behaftet, was der pU selbst einräumt.

Zu Schritt 3: Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren, entspricht zwar dem in der Fachinformation [3] angegebenen Wirkmechanismus von Tazobactam. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Ceftolozan/Tazobactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger keine Carbapenemase produziert.

Zur Unsicherheit trägt weiterhin bei, dass die Angaben, die der pU den Epidemiologischen Bulletins des RKI entnimmt, nicht nach erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten aufgeteilt sind. Es ist unklar, ob und inwiefern sich die vom pU ermittelten Anteilswerte bei einer ausschließlichen Betrachtung von Angaben für pädiatrische Patientinnen und Patienten unterscheiden würden.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [13,14], der Verfügbarkeit eines weiteren Reserveantibiotikums [15] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem früheren Verfahren

In einem vorangegangenen Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu einem Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis [15]) vorgelegt. Die Zahlen wurden für pädiatrische Patientinnen und Patienten nicht separat ausgewiesen. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam [16] von dem von Ceftolozan/Tazobactam unterscheidet (siehe Schritt 2) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden. Wegen dieser Unterschiede ist es nicht

sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus dem Dossier des anderen genannten Reserveantibiotikums heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schreibt die angenommene Anzahl der Fälle im Jahr 2022 in der GKV-Zielpopulation (16 bis 18 Fälle) für die Jahre von 2023 bis 2027 fort.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceftolozan/Tazobactam entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen pro Fall und Jahr aus.

4.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73 m² zugrunde [3]. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch für die Obergrenze nachvollziehbar. Für die Untergrenze geht der pU davon aus, dass für die 3 Behandlungen pro Behandlungstag lediglich 1 Durchstechflasche benötigt wird, da die Haltbarkeit der Lösung nach der Rekonstitution 24 Stunden beträgt und aus 1 Durchstechflasche unter der Annahme eines minimalen Körpergewichts von 1,5 kg der pädiatrischen Patientinnen und Patienten 3 Infusionsbeutel bzw. -spritzen zubereitet werden können. Der Fachinformation [3] ist jedoch zu entnehmen, dass das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht nach der Rekonstitution sofort verwendet werden sollte. Für die Untergrenze kann demnach ein höherer Verbrauch entstehen, wenn pro Behandlung 1 Durchstechflasche veranschlagt wird.

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Ceftolozan/Tazobactam in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.05.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Zudem gibt der pU an, dass aufgrund der stationären Behandlung Kosten im Rahmen einer DRG anfallen.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 762,20 € bis 4573,17 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die für die Obergrenze plausibel sind. Für die Untergrenze können höhere Arzneimittelkosten anfallen als vom pU angegeben. Es entstehen Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass Ceftolozan/Tazobactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet wird und daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz kommt. Weiterhin werde Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum erst dann eingesetzt, wenn aufgrund von Resistenzen die Zahl der Therapiealternativen begrenzt ist. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass Ceftolozan/Tazobactam in seltenen Fällen, z. B. bei Hochrisikopatientinnen bzw. -patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit carbapenemresistenten Pseudomonas, auch im Rahmen einer kalkulierten Therapie zum Einsatz kommen kann. Der pU erläutert weiterhin, dass insbesondere bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine kalkulierte Therapie nur in akuten Fällen begonnen werden darf.

Der pU geht zudem nicht von einem wesentlichen Einfluss der Kontraindikationen von Ceftolozan/Tazobactam auf die Versorgungsanteile aus.

5 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: akute Pyelonephritis

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

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

5.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die akute Pyelonephritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet aus pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine akute Pyelonephritis aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 5.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Da sich dem pU zufolge das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam explizit gegen *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz richtet, schränkt der pU die Zielpopulation auf die von diesem Erreger betroffenen Patientinnen und Patienten ein. In diesem Zusammenhang gibt der pU an, dass Daten zu diesem Erreger entscheidend sind für die Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum [4] und für den Erreger in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit nicht als ausreichend angegeben wurde. Diese Charakterisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 5.1.2 näher adressiert und bewertet.

5.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 3 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fallzahl)
1	Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	–	8023–9312 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	–	5
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	4

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2020. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2017.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Herleitung der Fallzahlen beruht teilweise auf Ergebnissen einer Datenquelle [6], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben wird.

Schritt 1: Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

In diesem Schritt wurden Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit dem ICD-10-GM-Code N10 (Akute tubulointerstitielle Nephritis) als Haupt- oder Nebendiagnose erfasst.

Hochgerechnet auf die gesamte GKV gibt der pU die folgenden Fallzahlen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten an, die über den oben genannten ICD-10-GM-Code erfasst wurden:

- Jahr 2017: 9312
- Jahr 2018: 8727
- Jahr 2019: 9302
- Jahr 2020: 8023

Schritt 2: Prognose der Anzahl der Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022

Wegen der vom pU vorgenommenen Einschränkung auf Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz (siehe Abschnitt 5.1.1) wurde – mittels Operationalisierung über 4MRGN-Erreger – in diesem Schritt zunächst auf Fälle mit dem Erreger Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN eingeschränkt. Hierfür zieht der pU den ICD-10-GM-Code U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN) heran.

Für die Jahre von 2017 bis 2020 wurden in der Stichprobe der DADB keine Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN erfasst. Das Auftreten solcher Fälle hält der pU jedoch für möglich und trifft deswegen die Annahme, dass in den Jahren 2021 und 2022 jeweils eine Anzahl von bis zu 5 Fällen auftritt. Die Anzahl von 5 Fällen setzt der pU für seine weitere Berechnung an.

Schritt 3: Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Isolate mit Carbapenemase nicht sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam sind. Hierzu zieht der pU für den Erreger Pseudomonas aeruginosa aus Schritt 2 die zugehörigen Angaben aus den Epidemiologischen Bulletins des RKI zu den Jahren 2017 bis 2020 [7-10] heran. Die Angaben beziehen sich auf Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Dabei subtrahiert der pU jeweils von der Anzahl der getesteten Isolate die Anzahl der Carbapenemase produzierenden Isolate und teilt das Ergebnis durch die Anzahl der getesteten Isolate. Von den so je Jahr ermittelten Anteilswerten multipliziert der pU den niedrigsten (72,3 % aus dem Jahr 2017) und den höchsten (81,2 % aus dem Jahr 2019) Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2. Der pU ermittelt somit eine Anzahl von 4 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebenen Patientenzahlen sind nicht abschließend bewertbar (siehe Bewertung zu Schritt 2). Die Begründung hierfür und weitere maßgebliche Kritikpunkte werden nachfolgend beschrieben.

Zu Schritt 1: Fälle bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

Das Vorgehen des pU in Schritt 1 zur Identifikation von Fällen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis ist mit Unsicherheit behaftet. So berücksichtigt der pU einerseits keine unspezifischen Codes wie z. B. N12 (Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet). Unter diesem Code könnten Fälle mit akuter Pyelonephritis vermutet werden. Es bleibt andererseits unklar, ob alle im Code N10 enthaltenen Erkrankungen der Pyelonephritis zugeordnet werden können.

Zu Schritt 2: Einschränkung auf Pseudomonas aeruginosa und Prognose für das Jahr 2022

Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz (siehe Abschnitt 5.1.1) ein. Dieses Vorgehen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur bedingt nachvollziehbar. Der Erreger Pseudomonas aeruginosa ist nicht unter den Erregern gelistet, für die gemäß Fachinformation eine Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen ist [3]. Weiterhin schließt der pU diejenigen Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei akuter Pyelonephritis in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3]. Zu diesen Erregern könnten auch Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae zählen, für die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit bei Vorliegen einer Carbapenemresistenz als fehlend angegeben wurde.

Reserveantibiotika können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [11,12].

Der pU liefert keine weitere Begründung bzw. entsprechende Quellen für seine Annahme, dass in den Jahren 2021 und 2022 jeweils 5 Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN auftreten. Deshalb kann die vom pU getroffene Annahme nicht nachvollzogen werden.

Zu Schritt 3: Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren, entspricht zwar dem in der Fachinformation [3] angegebenen Wirkmechanismus von Tazobactam. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Ceftolozan/Tazobactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger keine Carbapenemase produziert.

Zur Unsicherheit trägt weiterhin bei, dass die Angaben, die der pU den Epidemiologischen Bulletins des RKI entnimmt, nicht nach erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten aufgeteilt sind. Es ist unklar, ob und inwiefern sich die vom pU ermittelten Anteilswerte bei einer ausschließlichen Betrachtung von Angaben für pädiatrische Patientinnen und Patienten unterscheiden würden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schreibt auf Basis seiner getroffenen Annahme bezüglich der Anzahl der Fälle mit *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN (siehe Schritt 2) für die Jahre von 2023 bis 2027 jeweils eine Anzahl von 4 Fällen in der GKV-Zielpopulation fort.

5.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Da die relevanten Angaben mit denjenigen in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers übereinstimmen, gilt der Kommentar in den Abschnitten 4.2.1 bis 4.2.6 der vorliegenden Bewertung ebenso für die entsprechenden Angaben des pU in Modul 3 C (Abschnitt 3.3).

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung von cIAI bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Anwendungsgebiet B

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung von cUTI bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Anwendungsgebiet C

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt.

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

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, und C)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit cIAI (Anwendungsgebiet A) ^b	17–19	Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unsichere Auswahl der berücksichtigten ICD-10-GM-Codes, insofern unklar ist, wie viele Fälle der nicht komplizierten intraabdominellen Infektionen hierin enthalten sind ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ Unsicherheit aufgrund der kleinen Fallzahl aus 1 einzelnen Jahr, auf dem die Prognose für das Jahr 2022 beruht ▪ Beschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren
	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit cUTI (Anwendungsgebiet B) ^b	16–18	Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unsichere Auswahl der berücksichtigten ICD-10-GM-Codes, insofern unklar ist, wie viele Fälle der nicht komplizierten Harnwegsinfektionen hierin enthalten sind und wie viele Fälle durch die fehlende Berücksichtigung unspezifischer Codes möglicherweise fehlen ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ Unsicherheit aufgrund der kleinen Fallzahl aus 1 einzelnen Jahr, auf dem die Prognose für das Jahr 2022 beruht ▪ Beschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren
	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C) ^b	4	Die vom pU bestimmte Patientenzahl ist nicht abschließend bewertbar. Da der pU in der DADB keine Fälle identifizieren konnte, beruht die vom pU bestimmte Patientenzahl auf einer nicht nachvollziehbaren Annahme der Fälle mit Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN.
<p>a. Angaben des pU b. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.</p> <p>4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Ceftolozan/Tazobactam

10.11.2022

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, < 18 Jahre)

6.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 5: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall (Anwendungsgebiete A, B und C) bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit cIAI (Anwendungsgebiet A)	544,43–4573,17	0	0	544,43–4573,17	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die Obergrenze plausibel. Für die Untergrenze können höhere Arzneimittelkosten anfallen als vom pU angegeben. Es entstehen Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit cUTI (Anwendungsgebiet B)	762,20–4573,17	0	0	762,20–4573,17	
	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C)					
a. Angaben des pU cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Der Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

7 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. M. S. D. Sharp Dohme. Fachinformation Zerbaxa. Stand Juli [online]. 2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam [online]. 2022 [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003_TrG.pdf.
5. Robert Koch-Institut. Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile.
6. M. S. D. Sharp Dohme. Herleitung der Zielpopulation - Zerbaxa - pädiatrische Patienten. 2022.
7. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2018 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/28_18.pdf?__blob=publicationFile.
8. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2019 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?__blob=publicationFile.

9. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?__blob=publicationFile.
10. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 36 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36_21.pdf?__blob=publicationFile.
11. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version [online]. 2019 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) [online]. 2022 [Zugriff: 18.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
14. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?__blob=publicationFile.
15. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober [online]. 2021.
16. PFIZER PHARMA. Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/827/#dossier>.
17. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Version 1 [online]. 2021 [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-0041_S2k_Harnwegsinfektionen_im_Kindesalter_2021-08_1.pdf.