

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

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

Der pU gibt zwar an, der Festlegung des G-BA zu folgen, und benennt daher ebenfalls eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings berücksichtigt der pU im Gegensatz dazu bei der Nutzenbewertung ausschließlich den Wirkstoff Meropenem. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

Ergebnisse

Bewertung des Zusatznutzens

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCTs PN003 und PN012 und zieht diese Studien für die Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Studien PN003 und PN012 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in diesen Studien Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird. Im Folgenden werden die Studien PN003 und PN012 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studien PN003 und PN012

Bei den Studien PN003 und PN012 handelt es sich jeweils um eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III- bzw. Phase-II-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol (im Folgenden Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol) mit Meropenem. Der begleitende Einsatz von Metronidazol im Interventionsarm entspricht dabei den Vorgaben der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam. Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei denen ein chirurgischer Eingriff innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der 1. Dosis der Studienmedikation zur Behandlung der Infektion erforderlich war.

In die Studie PN003 wurden insgesamt 993 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N = 487) oder Meropenem (N = 506) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren primäres Infektionsgebiet (Dünndarm oder Dickdarm vs. andere intraabdominelle Infektionsgebiete) und Studienzentrum.

In die Studie PN012 wurden insgesamt 122 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N = 83) oder Meropenem (N = 39) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem primären Infektionsgebiet (lokalisierte komplizierte Appendizitis vs. andere intraabdominelle Infektionsgebiete).

Ceftolozan/Tazobactam, Metronidazol und Meropenem wurden in beiden Studien ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studien PN003 und PN012 war jeweils das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in den Studien PN003 und PN012

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

In den vom pU herangezogenen Studien PN003 und PN012 wurde der Wirkstoff Meropenem als alleiniger Komparator eingesetzt. Der pU zieht jeweils eine Teilpopulation aus den Studien zur Bewertung heran, um Patientinnen und Patienten zu selektionieren, für die aus seiner Sicht Meropenem die geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie, gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, darstellt.

Der pU bildet die Teilpopulationen anhand der folgenden 3 Kriterien:

- 1) Patientinnen und Patienten mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobacterales und / oder
- 2) Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener, diffuser Peritonitis und / oder
- 3) Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorherige Antibiotikatherapie versagt hat

Die vom pU herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie PN003 423 von 993 randomisierten Patientinnen und Patienten (42,6 %) und in der Studie PN012 45 von 122 randomisierten Patientinnen und Patienten (36,9 %).

Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum der in den Studien gewählte Komparator Meropenem für die jeweils vom pU herangezogene Teilpopulation die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

Kalkulierte Therapie: Meropenem ist in den vorgelegten Studien keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales (1. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ergibt sich erst als Ergebnis aus dem Antibiogramm und ist damit kein Kriterium, das bei der Wahl der kalkulierten Therapie berücksichtigt werden kann. Es ist allerdings bei der Entscheidung zur gezielten Therapie zu berücksichtigen, worauf im untenstehenden Abschnitt zur gezielten Therapie näher eingegangen wird.

Die ambulant erworbene, diffuse Peritonitis (2. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ist nicht geeignet um Meropenem als eine Option für die kalkulierte Therapie zu begründen, da Meropenem gemäß der deutschen S2k-Leitlinie für die kalkulierte parenterale Therapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen bei einer ambulant erworbenen, diffusen Peritonitis keine Behandlungsoption darstellt.

Das Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie (3. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ist gemäß der deutschen S2k-Leitlinie grundsätzlich geeignet, um Meropenem als eine Option für die kalkulierte Therapie zu begründen. Ein Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie lag insgesamt nur bei wenigen Patientinnen und Patienten vor, in der Studie PN003 bei 14,3 % und in der Studie PN012 bei 40,0 %.

Darüber hinaus liegen keine Informationen dazu vor, dass in den Studien bei der Wahl von Meropenem als kalkulierte Therapie das lokale Erregerspektrum bzw. die lokale Resistenzsituation in den jeweiligen Studienzentren zugrunde gelegt wurde.

Für die kalkulierte Therapie benennt die S2k-Leitlinie Meropenem als Option bei Patientinnen und Patienten mit

- nosokomialer (postoperativer / tertiärer) diffuser Peritonitis mit hohem MRE-Risiko oder
- besonders schwerer Erkrankung.

Aus den vorliegenden Angaben (zum Teil nur für die Gesamtpopulationen der Studien vorhanden) geht hervor, dass diese Kriterien jedoch vermutlich ebenfalls nur auf wenige Patientinnen und Patienten der Teilpopulation in den Studien PN003 und PN012 zutreffen. Für über 70 % der Patientinnen und Patienten ist von einer ambulant erworbenen Infektion auszugehen. Vermutlich nur für unter 10 % der Patientinnen und Patienten erscheint eine nosokomiale Infektion wahrscheinlich. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Erkrankung (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE] II-Score ≥ 10) lag in der Teilpopulation aus der Studie PN003 bei nur 22,6 % und in der Studie PN012 bei nur 31,1 %.

Insgesamt ist Meropenem in beiden Studien für den Großteil der Patientinnen und Patienten der vom pU herangezogenen Teilpopulation aufgrund ihrer Krankheitscharakteristika keine Behandlungsoption für die kalkulierte Therapie gemäß der S2k-Leitlinie. Damit stellt Meropenem gemessen an der Festlegung des G-BA keine geeignete kalkulierte Therapie für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulationen in den Studien PN003 und PN012 dar.

Gezielte Therapie: Meropenem ist in den vorgelegten Studien keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Meropenem kommt als gezielte Therapie bei Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales (entsprechend des 1. Kriteriums des pU zur Bildung der von ihm betrachteten Teilpopulation) oder von *Pseudomonas species pluralis (spp.)* als Therapieoption infrage. In den Studien PN003 und PN012 liegen keine Angaben dazu vor, dass nach Vorliegen eines Antibiogramms die Möglichkeit für eine Umstellung bzw. Deeskalation der Therapie bestand. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist viel mehr davon auszugehen, dass die Therapie mit Meropenem auch bei fehlendem Nachweis von ESBL-bildenden Enterobacterales oder *Pseudomonas spp.* fortgeführt wurde und keine Möglichkeit für eine Umstellung bzw. Deeskalation der Therapie nach Vorliegen des Antibiogramms bestand, da z. B. in der Gesamtpopulation der Studie

PN003 93,5 % der Patientinnen und Patienten Meropenem über den gesamten vorgesehenen Behandlungszeitraum erhalten haben.

ESBL-bildende Enterobacterales oder *Pseudomonas aeruginosa* lagen in der Gesamtpopulation in den Studien nur bei wenigen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn vor: in beiden Studien jeweils bei unter 10 %. Gemäß der S2k-Leitlinie hätte zudem, wenn sich in der mikrobiologischen Untersuchung kein Nachweis resistenter Erreger findet, eine Deeskalation der Therapie erfolgen müssen.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in den Studien PN003 und PN012 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch dass Meropenem eine solche Therapie darstellt.

Zusammenfassung

Der pU hat in seinem Dossier somit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

in-vitro-Daten

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

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

Ein Vorteil basierend auf in-vitro-Daten ist grundsätzlich vorstellbar in einer Situation, in der der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, die im Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe jedoch (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen. Anhand der vorliegenden

Auswertungen des pU ist jedoch ersichtlich, dass für jeden untersuchten Erreger mindestens 1 anderer Wirkstoff wirksam ist und neben Ceftolozan/Tazobactam eine mögliche Behandlungsoption darstellt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.