

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

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 Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis	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)
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.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU gibt zwar an, der Festlegung des G-BA zu folgen, und benennt daher ebenfalls eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings berücksichtigt der pU im Gegensatz dazu bei der Nutzenbewertung ausschließlich den Wirkstoff Levofloxacin. 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 RCT PN006 und zieht diese Studie für die Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegte Studie PN006 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in dieser Studie Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird.

Studie PN006

Die Studie PN006 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete und multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Levofloxacin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen oder akuter Pyelonephritis, die während der Behandlungsphase hospitalisiert waren. Insgesamt wurden 1083 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam (N = 543) bzw. Levofloxacin (N = 540) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis umfasst jeweils 426 Patientinnen und Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm bzw. im Levofloxacin-Arm (Intention-to-treat[ITT]-Teilpopulation). Von diesen haben in beiden Behandlungsarmen jeweils 328 Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal die Studienmedikation erhalten und mindestens 1 nachgewiesenen bakteriellen Erreger (microbiological modified Intention to treat [mMITT]-Teilpopulation).

Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin wurden in einer Dosis von 1500 mg 3-mal täglich bzw. 750 mg 1-mal täglich jeweils intravenös verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war das mikrobiologische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in der Studie PN006

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

In der vom pU herangezogenen Studie PN006 wurde der Wirkstoff Levofloxacin als alleiniger Komparator eingesetzt. Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum der in der Studie gewählte Komparator Levofloxacin für Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

Kalkulierte Therapie: Levofloxacin ist in der vorgelegten Studie keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Levofloxacin stellt gemäß der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen und der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten nur eine von mehreren Behandlungsoptionen für die kalkulierte Therapie im Anwendungsgebiet dar. Bei der Wahl des einzusetzenden Wirkstoffs sind, entsprechend zur Festlegung des G-BA, sowohl die Erregerempfindlichkeit als auch die regionale Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums zu berücksichtigen.

Den Ausführungen des pU lässt sich zudem nicht entnehmen, dass in der Studie PN006 die Resistenzsituationen in den jeweiligen Studienzentren bei der Wahl von Levofloxacin als kalkulierte Therapie zugrunde gelegt wurde.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass Levofloxacin gemessen an der Festlegung des G-BA eine geeignete kalkulierte Therapie für die in der Studie PN006 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

Gezielte Therapie: Levofloxacin ist in der vorgelegten Studie keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß Leitlinienempfehlung soll bei Vorliegen des Antibiotogramms die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum entsprechend Erregernachweis und Erregerempfindlichkeit erfolgen. Allerdings wird nicht davon ausgegangen, dass eine Umstellung nach Vorliegen des Erregernachweises und der Erregerempfindlichkeit in der Studie PN006 entsprechend erfolgt ist. Dies wird nachfolgend begründet.

- Im Vergleichsarm der ITT-Gesamtpopulation haben 74 % der Patientinnen und Patienten ihre Studienmedikation über den gesamten Behandlungszeitraum erhalten, 25 % brachen die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Bei 17 % der Patientinnen und Patienten erfolgte der Therapieabbruch aufgrund des Fehlens eines qualifizierenden Erregernachweises. Lediglich bei 6 Patientinnen und Patienten (1 %) wurde als Abbruchgrund eine fehlende Wirksamkeit der Medikation dokumentiert.
- Im Vergleichsarm der mMITT-Gesamtpopulation wurde bei 28 % der Patientinnen und Patienten ein gegenüber Levofloxacin resistenter gramnegativer Erreger nachgewiesen. Für diese Patientinnen und Patienten wäre nach Kenntnis der Erregerempfindlichkeit

entsprechend einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie ein Wechsel der Medikation im Vergleichsarm sinnvoll gewesen.

- Es ist davon auszugehen, dass bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Verbesserung der Symptomatik wie von Leitlinien empfohlen, kein Wechsel auf eine orale Therapie erfolgt ist.
- Angaben zur Empfindlichkeit der isolierten Erreger gegenüber anderen Wirkstoffen, die als gezielte Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infrage kommen, liegen nicht vor.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in der Studie PN006 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend zu den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch dass Levofloxacin eine solche gezielte Therapie darstellt.

Zusammenfassung

Der pU hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter Pyelonephritis keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen 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 akuter Pyelonephritis	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
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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.