

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 im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	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 allgemeinem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)

a. Dargestellt ist jeweils 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 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

Der pU zieht für die Nutzenbewertung die Studie PN008 heran.

Die vom pU vorgelegte Studie PN008 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. Im Folgenden wird die Studie PN008 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studie PN008

Bei der Studie PN008 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit beatmungspflichtiger nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie.

In die Studie wurden insgesamt 726 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam (N = 362) oder Meropenem (N = 364) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Diagnose (beatmungspflichtige nosokomiale Pneumonie vs. beatmungsassozierte Pneumonie).

Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem wurden in der Studie ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war für die Zulassungsbehörden Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) unterschiedlich geplant: für die EMA das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung und für die FDA die Gesamtmortalität zu Tag 28.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in der Studie PN008

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

In der vom pU herangezogenen Studie PN008 wurde der Wirkstoff Meropenem in Kombination mit weiteren Wirkstoffen als Komparator eingesetzt. Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

Kalkulierte Therapie: im Vergleichsarm eingesetzte Therapie stellt keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar

Anhand der vorliegenden Daten wird nicht davon ausgegangen, dass in der Studie PN008 eine patientenindividuelle Abwägung bei der Wahl der Therapie regelhaft stattfand. Vielmehr war im Vergleichsarm der Studie für alle Patientinnen und Patienten die Gabe von Meropenem sowie eines Wirkstoffs gegen grampositive Erreger (Linezolid oder eine angemessene Alternative) bis zum Ausschluss einer Infektion mit *Staphylococcus aureus* im Antibiogramm vorgesehen. Dagegen war ausschließlich in Zentren mit vorliegenden Erregerresistenzen gegen Meropenem (meropenemresistenter *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa* $\geq 15\%$]) die kombinierte Gabe (für bis zu 72 Stunden nach 1. Gabe der Studienmedikation) mit einem zusätzlichen Wirkstoff gegen gramnegative Erreger (Amikacin oder eine angemessene Alternative) erlaubt. Dieses Therapieschema kann allerdings zur Folge haben, dass die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie für den Großteil der Patientinnen und Patienten nicht die geeignete patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Empfehlungen der S3-Leitlinie darstellt.

Entsprechend der Faktoren der S3- und S2k-Leitlinie zur Einstufung des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MREs) weist die Mehrheit der in der Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Risiko für Infektionen mit MREs auf.

Für Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie mit MRE-Risiko und invasiver Beatmung, wie sie in der Studie PN008 eingeschlossen wurden, ist gemäß den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie als kalkulierte Therapie eine Kombinationstherapie aus folgenden Wirkstoffen angezeigt:

- einem *Pseudomonas*-wirksamen Betalaktam (z. B. Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim) und
- einem zusätzlichen Wirkstoff gegen gramnegative MREs (ausgewählte Wirkstoffe der Fluorchinolone oder Aminoglykoside) sowie
- bei Verdacht auf eine Infektion mit methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA): einem zusätzlichen Wirkstoff gegen grampositive MREs (gegen MRSA wirksame Wirkstoffe Linezolid oder Vancomycin).

Die von den Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie für die kalkulierte Therapie wurde in der Studie PN008 bei den meisten Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt. Zwar wurden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie PN008 mit Meropenem behandelt,

das unter Berücksichtigung des oben beschriebenen MRE-Risikos und der Krankheitscharakteristika in der S3-Leitlinie als eine der Optionen für die Kombinationstherapie genannt wird. Jedoch erhielten abweichend von der Empfehlung der Leitlinie lediglich 30,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studieneinschluss die angezeigte Kombination mit einem zusätzlichen Wirkstoff zur Behandlung gramnegativer Infektionen. Dagegen wurde 95,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studieneinschluss eine Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen verabreicht. Worin diese Erweiterung des Wirkspektrums begründet ist und ob sie für diese Patientinnen und Patienten angezeigt war, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Hinzu kommt, dass bei der Wahl der jeweiligen Wirkstoffe der Kombinationstherapie gemäß Leitlinien das lokale Erregerspektrum bzw. die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen ist. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, dass in der Studie PN008 die Resistenzsituation in den jeweiligen Studienzentren bei der Wirkstoffwahl für die kalkulierte Therapie regelhaft zugrunde gelegt wurde.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie gemessen an der Festlegung des G-BA eine geeignete kalkulierte Therapie für die in der Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

Gezielte Therapie: im Vergleichsarm eingesetzte Therapie stellt keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar

Laut Leitlinienempfehlungen soll bei Vorliegen des Antibiogramms die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) entsprechend Erregernachweis und Erregersensibilität erfolgen. Anhand der für die Nutzenbewertung vorliegenden Daten wird nicht davon ausgegangen, dass in der Studie PN008 nach Vorliegen des Antibiogramms eine Umstellung der Therapie regelhaft erfolgte. Vielmehr schloss die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (74,5 %) die geplante Behandlung mit Meropenem vollständig ab.

Als gezielte Therapie kommt Meropenem bei Vorliegen von Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobakterien, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) als Therapieoption infrage. ESBL-bildende Enterobakterien, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* lagen in der Studie aber nur bei weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf Basis des Antibiogramms vor. Anhand dieser Daten zeigt sich, dass bei einem bedeutsamen Anteil der Patientinnen und Patienten gemäß S3-Leitlinie eine Therapieumstellung hätte erfolgen müssen.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in der Studie PN008 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch, dass die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie eine solche Therapie darstellt.

Zusammenfassung

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. 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 im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	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 allgemeinem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) 	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils 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.