



IQWiG-Berichte – Nr. 1401

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

Dossierbewertung

Auftrag: G22-18
Version: 1.0
Stand: 11.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2022

Interne Auftragsnummer

G22-18

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
- Christiane Balg
- Stefan Kobza
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm

Schlagwörter

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

Keywords

Ceftolozane, Tazobactam, Healthcare-Associated Pneumonia, 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: HAP, einschließlich VAP	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	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cIAI	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.....	15
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	15
4.2.6 Versorgungsanteile	15

5	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: cUTI.....	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).....	20
5.2.1	Behandlungsdauer	20
5.2.2	Verbrauch	20
5.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	20
5.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
5.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
5.2.6	Versorgungsanteile	20
6	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: akute Pyelonephritis	22
6.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	22
6.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
6.1.2	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
6.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3).....	25
7	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
7.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
7.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
7.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
7.4	Kosten der Therapie für die GKV	29
7.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
8	Literatur	31

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: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)	22
Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C und D)	27
Tabelle 6: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall (Anwendungsgebiete A, B, C und D) bezogen auf 1 Jahr	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
cIAI	komplizierte intraabdominelle Infektion
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
cUTI	komplizierte Harnwegsinfektion
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAP	nosokomiale Pneumonie
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
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie

1 Hintergrund

Ceftolozan/Tazobactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) (Anwendungsgebiet A), von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet B), von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) (Anwendungsgebiet C) sowie der akuten Pyelonephritis (Anwendungsgebiet D). 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: HAP, einschließlich VAP

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 HAP, einschließlich VAP, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen, die eine HAP, einschließlich VAP, 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 Erwachsenen mit HAP / VAP in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	-	139 656–164 257 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	-	1049
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	759–852

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2017. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2019.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

Die Herleitung der Fallzahlen basiert in den Schritten 1 und 2 auf Ergebnissen aus der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [6]. Darin stehen ambulante und stationäre Abrechnungsdaten von 2 377 982 (Jahr 2017) bzw. 2 444 488 (Jahr 2018) bzw. 2 470 018 (Jahr 2019) bzw. 2 450 275 (Jahr 2020) erwachsenen Versicherten 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. In die Analyse wurden laut pU vollversicherte Patientinnen und Patienten des Kalenderjahres 2020 eingeschlossen. 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 Erwachsenen mit HAP / VAP in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

In diesem Schritt wurden Fälle bei Erwachsenen mit dem Code U69.0-! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), als Haupt- oder Nebendiagnose erfasst. Der oben genannte ICD-10-GM-Code besteht aus den folgenden spezifischeren ICD-10-GM-Codes:

- U69.01! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die mehr als 48 Stunden nach Aufnahme auftritt)
- U69.02! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die entweder bei Aufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftritt, bei bekannter, bis zu 28 Tage zurückliegender Hospitalisierung)
- U69.03! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die entweder bei Aufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftritt, bei bekannter, 29 bis zu 90 Tage zurückliegender Hospitalisierung)

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

- Jahr 2017: 139 656
- Jahr 2018: 144 954
- Jahr 2019: 164 257
- Jahr 2020: 155 393

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

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

über Multiresistente-gramnegative-Stäbchen-mit-Resistenz-gegen-4-der-4-Antibiotikagruppen (4MRGN)-Erreger – in diesem Schritt zunächst auf Fälle mit dem ICD-10-GM-Code U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN) eingeschränkt.

Hierzu zieht der pU zunächst jeweils die auf die gesamte GKV hochgerechneten Fallzahlen für die Jahre 2017 und 2019 heran. Anhand dieser Fallzahlen berechnet der pU dann die jährliche prozentuale Änderung. Das Ergebnis (4,50 %) wendet der pU auf die Fallzahl des Jahrs 2020 an, um die Fallzahl für das Jahr 2021 und darauf basierend für das Jahr 2022 (1049 Fälle) zu prognostizieren.

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 carbapenemaseproduzierenden Isolate. Das Ergebnis teilt der pU 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.

Das Vorgehen des pU ergibt somit eine Spanne von 759 bis 852 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 tendenziell unterschätzt. Sofern weitere Erreger berücksichtigt werden (siehe Bewertung zu Schritt 2), ist von einer höheren Patientenzahl auszugehen.

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 sowohl weitere Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in klinischen Studien nachgewiesen wurde, als auch Erreger, gegen die zwar eine klinische Wirksamkeit nicht erwiesen ist, zu denen jedoch In-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen [3]. Zu diesen Erregern könnten auch *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella aerogenes* 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].

Den Ausschluss der Fallzahl aus dem Jahr 2020 für die Berechnung der jährlichen Änderung begründet der pU zwar mit möglicher Verzerrung infolge der Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)-Pandemie. Es ist vor diesem Hintergrund jedoch unklar, weshalb er dann für die Prognose von der Fallzahl des Jahres 2020 ausgeht, die mit 961 niedriger liegt als im Jahr 2019 (1175).

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.

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 weiterer Reserveantibiotika [15-17] 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 parallelen Verfahren

In parallel laufenden Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu Reserveantibiotika in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Erwachsenen mit HAP, einschließlich VAP [17]) bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP, einschließlich VAP [16]) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie von Ceftazidim/Avibactam von dem von Ceftolozan/Tazobactam unterscheidet (siehe Schritt 2) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden [18,19]. Wegen

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus den Dossiers der beiden anderen genannten Reserveantibiotika heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB aus den Jahren 2017 und 2019 und der von ihm veranschlagten jährlichen Änderung (siehe Schritt 2) für das Jahr 2023 eine Anzahl von 793 bis 890 Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 945 bis 1061 Fällen in der GKV-Zielpopulation.

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 8 bis 14 Tagen pro Fall und Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [3]. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2022 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.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftolozan/Tazobactam im stationären Bereich, die über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgegolten werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 5226,48 € bis 9146,34 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftolozan/Tazobactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet wird und daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz kommt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind. Darüber hinaus gibt der pU an, dass Ceftolozan/Tazobactam bei Hochrisikopatientinnen bzw. -patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit carbapenemresistenten *Pseudomonas* in seltenen Fällen auch im Rahmen einer kalkulierten Therapie zum Einsatz kommen kann.

Zudem geht der pU nicht von einem wesentlichen Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile aus.

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

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 cIAI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen, die eine cIAI 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 Erwachsenen mit intraabdominellen Infektionen in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	-	173 554–179 308 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	-	250
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	181–203

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2017. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2018.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

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

Schritt 1: Fälle bei Erwachsenen mit intraabdominellen Infektionen in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

In diesem Schritt wurden Fälle bei Erwachsenen 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 (Gallengangsstein mit Cholezystitis, ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion)
- K81.0 (Akute Cholezystitis)

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

- Jahr 2017: 173 554
- Jahr 2018: 179 308
- Jahr 2019: 179 307
- Jahr 2020: 175 433

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 zieht die Fallzahlen der Jahre von 2017 und 2019 heran, um die jährliche prozentuale Änderung zu berechnen. Der pU ermittelt für die Jahre von 2017 bis 2019 eine jährliche prozentuale Änderung von $-1,24\%$ und wendet diese Änderung auf die Fallzahl des Jahrs 2020 an, um die Fallzahl für das Jahr 2021 und darauf basierend für das Jahr 2022 (250 Fälle) zu prognostizieren.

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

Der pU geht davon aus, dass Isolate mit Carbapenemasen 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 [7], 2018 [8], 2019 [9] und 2020 [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 carbapenemaseproduzierenden 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 181 bis 203 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 Erwachsenen 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 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 B (Abschnitt 3.2.1) korrekt an, dass eine

Organüberschreitung ein Kriterium für das Vorliegen einer cIAI ist [11], was in der Herleitung des pU jedoch nicht berücksichtigt wurde. 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 4.1.1) 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 sowohl weitere Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in klinischen Studien nachgewiesen wurde, als auch Erreger, gegen die zwar eine klinische Wirksamkeit nicht erwiesen ist, zu denen jedoch In-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen [3]. Zu diesen Erregern könnten auch Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae und Klebsiella aerogenes 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].

Den Ausschluss der Fallzahl aus dem Jahr 2020 für die Berechnung der jährlichen prozentualen Änderung begründet der pU zwar mit möglicher Verzerrung infolge der COVID-19-Pandemie. Es ist vor diesem Hintergrund jedoch unklar, weshalb er dann für die Prognose von der Fallzahl des Jahres 2020 ausgeht, die mit 257 niedriger liegt als im Jahr 2019 (400).

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.

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 weiterer Reserveantibiotika [15-17] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringe Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem parallelen Verfahren

In einem parallel laufenden 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 [16]) vorgelegt. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam [19] 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, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, 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 berechnet auf Basis der Daten aus der DADB aus den Jahren 2017 und 2019 und der von ihm veranschlagten jährlichen Änderung (siehe Schritt 2) für das Jahr 2023 eine Anzahl von 179 bis 201 Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 170 bis 191 Fällen in der GKV-Zielpopulation.

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 4 bis 14 Tagen pro Fall und Jahr aus.

4.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [3]. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2022 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.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftolozan/Tazobactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 1306,62 € bis 4573,17 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche 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 Therapiealternativen begrenzt sind. 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 geht zudem nicht von einem wesentlichen Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile aus.

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

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 cUTI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen, die eine cUTI 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 Erwachsenen mit cUTI in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	-	693 926–723 926 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	-	1583
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	1145–1286

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2020. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2019.

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

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

Schritt 1: Fälle bei Erwachsenen 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 Erwachsenen 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 Erwachsenen an, die über die oben genannten ICD-10-GM-Codes erfasst wurden:

- Jahr 2017: 721 988
- Jahr 2018: 714 375
- Jahr 2019: 723 926
- Jahr 2020: 693 926

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.

Der pU zieht die Fallzahlen der Jahre von 2017 und 2019 heran, um die jährliche prozentuale Änderung zu berechnen. Der pU ermittelt für die Jahre von 2017 bis 2019 eine jährliche prozentuale Änderung von 3,14 % und wendet diese Änderung auf die Fallzahl des Jahrs 2020 an, um die Fallzahl für das Jahr 2021 und darauf basierend für das Jahr 2022 (1583 Fälle) zu prognostizieren.

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

Der pU geht davon aus, dass Isolate mit Carbapenemasen 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 [7], 2018 [8], 2019 [9] und 2020 [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 1145 bis 1286 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 Erwachsenen 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 Erwachsenen 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 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.

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 sowohl diejenigen Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei cUTI in klinischen Studien nachgewiesen wurde, als auch Erreger, gegen die zwar eine klinische Wirksamkeit nicht erwiesen ist, zu denen jedoch In-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen

aufweisen [3]. Zu diesen Erregern könnten auch *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella aerogenes* 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].

Den Ausschluss der Fallzahl aus dem Jahr 2020 für die Berechnung der jährlichen prozentualen Änderung begründet der pU zwar mit möglicher Verzerrung infolge der COVID-19-Pandemie. Es ist vor diesem Hintergrund jedoch unklar, weshalb er dann für die Prognose von der Fallzahl des Jahres 2020 ausgeht, die mit 1488 niedriger liegt als im Jahr 2019 (1710).

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.

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 weiterer Reserveantibiotika [15-17] 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 parallelen Verfahren

In einem parallel laufenden 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 [16]) vorgelegt. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam [19] 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, die auf Annahmen zur Wirksamkeit bzw. dem jeweiligen Wirkmechanismus des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, 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 berechnet auf Basis der Daten aus der DADB aus den Jahren 2017 und 2019 und der von ihm veranschlagten jährlichen Änderung (siehe Schritt 2) für das Jahr 2023 eine Anzahl

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

von 1181 bis 1326 Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 1337 bis 1501 Fällen in der GKV-Zielpopulation.

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.

5.2.1 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 Tagen pro Fall und Jahr aus.

5.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [3]. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

5.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

5.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftolozan/Tazobactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

5.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2286,59 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

5.2.6 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 Therapiealternativen begrenzt sind. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass Ceftolozan/Tazobactam in seltenen Fällen, z. B. bei Hochrisikopatientinnen

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

bzw. -patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit carbapenemresistenten Pseudomonas, auch im Rahmen einer kalkulierten Therapie zum Einsatz kommen kann.

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

6 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: akute Pyelonephritis

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

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

6.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die akute Pyelonephritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen, die eine akute Pyelonephritis aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.2, 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 6.1.2 näher adressiert und bewertet.

6.1.2 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 4 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fallzahl)
1	Fälle bei Erwachsenen mit akuter Pyelonephritis in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017–2020	-	27 086–30 533 ^a
2	Prognose der Anzahl der Fälle mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN im Jahr 2022	-	63
3	Fälle mit Isolaten, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potenziell wirksam ist	72,3–81,2	45–51

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2020. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2019.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

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

Schritt 1: Fälle bei Erwachsenen mit akuter Pyelonephritis in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

In diesem Schritt wurden Fälle bei Erwachsenen 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 Erwachsenen an, die über den oben genannten ICD-10-GM-Code erfasst wurden:

- Jahr 2017: 28 555
- Jahr 2018: 27 515
- Jahr 2019: 30 533
- Jahr 2020: 27 086

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 6.1.1) 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 zieht die Fallzahlen der Jahre von 2017 bis 2019 heran, um den Mittelwert dieser Fallzahlen zu berechnen. Dabei berücksichtigt der pU nicht die Fallzahl des Jahrs 2020, da laut ihm eine Verzerrung aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht ausgeschlossen werden kann. Der pU berechnet einen Mittelwert von 63 Fällen und schreibt diesen jeweils für die Fallzahlen der 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 [7], 2018 [8], 2019 [9] und 2020 [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 carbapenemaseproduzierenden 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 45 bis 51 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 Erwachsenen 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 Erwachsenen 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, wodurch in den vom pU dargestellten Fallzahlen auch Fälle enthalten sein können, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

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 6.1.1) 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 sowohl diejenigen Erreger aus, gegen die eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei akuter Pyelonephritis in klinischen Studien nachgewiesen wurde, als auch Erreger, gegen die zwar eine klinische Wirksamkeit nicht erwiesen ist, zu denen jedoch In-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen [3]. Zu diesen Erregern könnten auch Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae und Klebsiella aerogenes 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].

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Hinsichtlich der Prognose für das Jahr 2022 sind die stark schwankenden Fallzahlen in den Jahren 2017 bis 2020 zu beachten (hochgerechnet jeweils eine Anzahl von 110 Fällen im Jahr 2017, 53 Fällen im Jahr 2018, 25 Fällen im Jahr 2019 und 66 Fällen im Jahr 2020). Dementsprechend ist der fortgeschriebene Mittelwert ebenfalls mit Unsicherheit versehen.

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.

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 weiterer Reserveantibiotika [15-17] 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.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schreibt auf Basis der Daten aus der DADB und dem von ihm berechneten Mittelwert (siehe Schritt 2) für die Jahre von 2023 bis 2027 jeweils eine Anzahl von 45 bis 51 Fällen in der GKV-Zielpopulation fort.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Da die relevanten Angaben mit denjenigen in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers übereinstimmen, gilt der Kommentar in den Abschnitten 5.2.1 bis 5.2.6 der vorliegenden Bewertung ebenso für die entsprechenden Angaben des pU in Modul 3 D (Abschnitt 3.3).

7 Zusammenfassung der Dossierbewertung

7.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet B

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung von cIAI bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet C

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung von cUTI bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet D

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen.

7.2 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.

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

Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C und D) (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet A) ^b	759–852	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen eine tendenzielle Unterschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ unzureichende Berücksichtigung der Fallzahl des Jahres 2019 bei der Prognose der Fallzahl für das Jahr 2022 ▪ Beschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
	Erwachsene mit cIAI (Anwendungsgebiet B) ^b	181–203	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unsichere Auswahl der berücksichtigten ICD-10-GM-Codes, sodass unklar ist, wie viele Fälle der nicht komplizierten intraabdominellen Infektionen enthalten sind ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ unzureichende Berücksichtigung der Fallzahl des Jahres 2019 bei der Prognose der Fallzahl für das Jahr 2022 ▪ Beschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C und D) (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patienten-gruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit cUTI (Anwendungsgebiet C) ^b	1145–1286	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unsichere Auswahl der berücksichtigten ICD-10-GM-Codes, sodass unklar ist, wie viele Fälle der nicht komplizierten Harnwegsinfektionen enthalten sind und wie viele Fälle durch die fehlende Berücksichtigung unspezifischer Codes möglicherweise fehlen ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ unzureichende Berücksichtigung der Fallzahl des Jahres 2019 bei der Prognose für das Jahr 2022 ▪ Beschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis (Anwendungsgebiet D) ^b	45–51	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unsichere Auswahl des berücksichtigten ICD-10-GM-Codes, sodass unklar ist, ob alle dort enthaltenen Fälle der Pyelonephritis zugeordnet werden können ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ Unsicherheit hinsichtlich der fortgeschriebenen Fallzahlen für das Jahr 2022 ▪ Beschränkung auf Erreger, die keine Carbapenemase produzieren <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
<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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>			

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

7.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 6: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall (Anwendungsgebiete A, B, C und D) 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	Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet A)	5226,48– 9146,34	0	0	5226,48– 9146,34	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
	Erwachsene mit cIAI (Anwendungsgebiet B)	1306,62– 4573,17	0	0	1306,62– 4573,17	
	Erwachsene mit cUTI (Anwendungsgebiet C)	2286,59	0	0	2286,59	
	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis (Anwendungsgebiet D)					
a. Angaben des pU cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie						

7.5 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.

8 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]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Zerbaxa. Stand Dezember 2020 [online]. 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. MSD Sharp & Dohme. Herleitung der Zielpopulation - Zerbaxa. 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.

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

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. de With K, Wilke K, Kern WV et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf.
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. Shionogi. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020.
16. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
17. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation. Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
18. MSD Sharp & Dohme. Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/825/#dossier>].

Ceftolozan/Tazobactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

19. Pfizer Pharma. Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/827/#dossier>].