

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

5. September 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Ceftolozan/Tazobactam
(Reserveantibiotikum)**

**veröffentlicht am 15. Februar 2022
Vorgangsnummer 2022-05-01-D-815
IQWiG Bericht Nr. 1401**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ceftolozan / Tazobactam (entfällt)
5. Diskussion
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Ceftolozan/Tazobactam erfolgt im Rahmen seines Status als Reserveantibiotikum, entsprechend den Regelungen des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der pharmazeutische Unternehmer ist von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen freigestellt.

Ceftolozan/Tazobactam ist zugelassen zur Behandlung von folgenden Infektionen bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Pat.):

- Komplizierte intrabdominelle Infektionen
- Akute Pyelonephritis
- Komplizierte Harnwegsinfektion

zur Behandlung von folgenden Infektionen bei erwachsenen Pat.:

- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia (VAP))

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Status eines Reserveantibiotikums wurde für Ceftolozan/Tazobactam kein Dossier mit Unterlagen für eine Bewertung des Zusatznutzens eingereicht.
- Zur Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam liegen publizierte Daten von drei randomisierten kontrollierten Studien vor:
 - ASPECT-cUTI: Ceftolozan/Tazobactam vs Levofloxacin bei komplizierten Harnwegsinfekten[1]
 - ASPECT-NP: Ceftolozan/Tazobactam vs Meropenem bei nosokomialen Pneumonien[2]
 - ASPECT-clAI: Ceftolozan/Tazobactam vs Meropenem bei komplizierten intraabdominellen Infektionen[3]
- Ceftolozan/Tazobactam war dem jeweiligen Vergleichsarm nicht unterlegen. Besonders anzumerken ist:
 - In ASPECT-clAI zeigte Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol eine höhere Heilungsrate (clinical cure rate) gegenüber Meropenem bei Pat. mit ESBL produzierenden Enterobakterien (95,8% vs 88,5%).
- Ceftolozan/Tazobactam ist gut verträglich, ein besonderes Signal war bei den Nebenwirkungen nicht zu sehen. Therapieabbrüche aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen waren selten.

Die Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Pat. mit schwerer Neutropenie (<100 bzw. 500/µl) waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Die klinische Wirksamkeit in diesem Hochrisikokollektiv kann nur mittels Evidenztransfer aus den vorliegenden Daten übernommen werden.

2. Einleitung

Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen maligner Erkrankungen und antineoplastischer Therapie. Das Risiko für bakterielle Infektionen nach Chemotherapie wird im Wesentlichen durch die Tiefe und Dauer der Neutropenie definiert, aber auch durch andere Parameter der Immunsuppression, von prädisponierenden Faktoren und spezifischen Aspekten der Tumorthherapie beeinflusst[4, 5]. Infektiöse Komplikationen treten z. B. bei ca. 90% der Pat. nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation auf[6]. Da

immunsupprimierte Pat. ein hohes Letalitätsrisiko bei schweren Infektionen aufweisen, ist eine adäquate Antibiotikatherapie essentiell. Daher ist es für diese Patientengruppe besonders wichtig neue Therapieoptionen auch und vor allem gegenüber multiresistenten Erregern zu haben. Neue Antibiotika und damit auch Reserveantibiotika sind daher auch für diese Patientengruppe von hoher Wichtigkeit.

3. Stand des Wissens

Antibiotika-Resistenz ist in den letzten Jahrzehnten ein zunehmendes, weltweites Problem geworden. Mechanismen der Resistenz sind vielfältig[7-9]. Die Entwicklung neuer Antibiotika, die auch bei multiresistenten Erregern wirksam sind ist von hoher Wichtigkeit. Die Entwicklungsnotwendigkeit neuer Medikamente wurde wissenschaftlich und auch politisch gefordert[10-12].

Einer der möglichen Hoffnungsträger ist Ceftolozan/Tazobactam. Ceftolozan/Tazobactam ist eine Kombination aus einem neuen Cephalosporin und dem beta-Laktamase Inhibitor Tazobactam. Ceftolozan/Tazobactam ist breit wirksam gegenüber gramnegativen Erregern, vor allem und inklusiv multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* und ESBL produzierenden Enterobakterien[13].

Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ceftolozan/Tazobactam bei Pat. mit schweren Infektionen, verursacht durch gram-negative, Carbapenem-resistente Bakterien

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung ²	Mikrobiologische Eradikation ³	Mortalität ⁴
ASPECT-cUTI[1]	Komplizierte Harnwegsinfekte	Levofloxacin	Ceftolozan/Tazobactam	1083 (1:1) ⁵	93,2 vs 95,9 ⁶	77,6 vs 86,2	0,0 vs 0,1
ASPECT-NP	nosokomiale Pneumonie	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam	726 (1:1)	64,7 vs 63,8	68 vs 73,1	25,5 vs 20,1
ASPECT-clAI	Komplizierte Abdominale Infektionen	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	993 (1:1)	87,3 vs 83		1,6 vs 2,3

¹ N – Anzahl Pat.; ² in %; ³ in %; ⁴ in %; ⁵ Verhältnis der Randomisierung; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam

entfällt

5. Diskussion

Die deskriptive Darstellung der Daten aus drei randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam in unterschiedlichen Indikationen bestätigt die gute Wirksamkeit dieser neuen Kombination aus Cephalosporin und beta-Laktamase Inhibitor.

Die Studien waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, dieses Ziel wurde in allen Studien erreicht. In der Studie ASPECT-clAI Studie[3] bei komplizierten abdominalen Infektionen zeigte sich eine höhere Heilungsrate bei Pat. bei denen als Ursache der Infektion ESBL-Enterobakterien nachgewiesen worden waren.

Die Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar.

Wir möchten darauf hinweisen, dass bei Ceftolozan/Tazobactam, wie bei den anderen bisher vom GBA definierten Reserveantibiotika (Cefiderocol, Cefazidim Avibactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Eravacyclin) bisher keine Möglichkeit der Vergütung dieser sehr teuren Medikamente im Krankenhaus besteht. Bisher existiert weder ein Zusatzentgelt noch die Möglichkeit über das NUB Verfahren eine Vergütung zu vereinbaren, da den genannten Medikamenten im NUB Verfahren zuletzt in 2022 den Status 2 zugewiesen wurde:

- Ceftolozan/Tazobactam lfd. Nr. 294 der NUB Aufstellungen 2022, 475 beantragende Krankenhäuser
- Cefiderocol lfd. Nr. 300 der NUB Aufstellungen 2022, 350 beantragende Krankenhäuser
- Cefazidim/Avibactam lfd. Nr. 295 der NUB Aufstellungen 2022, 450 beantragende Krankenhäuser
- Imipenem/Cilastatin/Relebactam, lfd. Nr. 301 der NUB Aufstellungen 2022, 292 beantragende Krankenhäuser

Einer der Gründe, warum eine Vergütung nicht eingeführt worden ist, ist die fehlende Abbildbarkeit der Reserveantibiotika in den Kostendaten der Kalkulationshäuser. Eine spezifische Kodierung im OPS des BfArM, Kapitel 6, Medikamente, ist bisher nicht möglich. Die Etablierung von Codes für die Reserveantibiotika wurde von der DGHO bereits mehrfach, zuletzt für den OPS 2023 beantragt. Die Codes und ihre Anwendung durch die Krankenhäuser würden das InEK befähigen, Möglichkeiten für eine Finanzierung über Zusatzentgelte, bzw. NUB zu ermöglichen.

Die DGHO hat im Vorschlagverfahren des InEK seit mehreren Jahren beantragt, die Vergütungsmöglichkeit der Reserveantibiotika zu prüfen. Klar ist dabei und von der DGHO auch so formuliert, dass einem breiten unkritischen Einsatz auch nach Schaffung einer Vergütungsmöglichkeit ein Riegel vorgeschoben werden muss. Dies könnte aber beispielsweise dadurch ermöglicht werden, wenn der Einsatz der Reserveantibiotika nur dann vergütungsfähig wäre, wenn eine Infektion mit einem oder mehreren Erregern aus den Kategorien U80.-! oder U81.-! (Grampositive bzw. Grampositive Erreger mit bestimmten Antibiotikaresistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern) der ICD-10-GM dokumentiert sind. Durch diese Einschränkung wäre ein zu breiter Einsatz der Reserveantibiotika verhindert, der sachrechte, klinisch notwendige Einsatz ermöglicht.

6. Literatur

1. Wagenlehner, F.M., et al., Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet*, 2015. 385(9981): p. 1949-1956.
2. Kollef, M.H., et al., Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 2019. 19(12): p. 1299-1311.
3. Solomkin, J., et al., Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*, 2015. 60(10): p. 1462-71.

