

IQWiG-Berichte – Nr. 641

**Bezlotoxumab
(Clostridium-difficile-
Infektion) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-23
Version: 1.0
Stand: 27.06.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bezlotoxumab (Clostridium-difficile-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.03.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-23

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:

- Deborah Ingenhag
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Inga Overesch
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Bezlotoxumab, Clostridieninfektionen, Nutzenbewertung, NCT01241552, NCT01513239

Keywords: Bezlotoxumab, Clostridium Infections, Benefit Assessment, NCT01241552, NCT01513239

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	35
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	36
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	40
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	40
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	40
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	42
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	44
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	44
2.7.2.3.2 Studienpool	45

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	45
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	48
2.7.2.4.3	Ergebnisse	50
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	60
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	61
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	61
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	61
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	62
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	62
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	62
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	62
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	63
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	63
3	Kosten der Therapie	64
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	64
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	64
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	64
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	64
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	70
3.2.1	Behandlungsdauer	70
3.2.2	Verbrauch	71
3.2.3	Kosten.....	71
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	71

3.2.6	Versorgungsanteile	71
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	72
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	73
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	73
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	74
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
5	Literatur	78
Anhang A	– Metaanalysen.....	80
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	83
Anhang C	– Umgang mit fehlenden Stuhltests auf <i>Clostridium difficile</i> nach einem Wiederauftreten der Diarrhö	85
Anhang D	– Vorgehen des pU zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit geschwächtem Immunsystem	87
Anhang E	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab	3
Tabelle 3: Bezlotoxumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie.....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulationen (MODIFY I + MODIFY II) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie	18
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie.....	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie.....	22
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie	24
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie	34
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu Placebo + antibakterielle Therapie.....	35
Tabelle 15: Bezlotoxumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	35
Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Quartale in der GKV-Zielpopulation	67
Tabelle 17: Bezlotoxumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	73
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	74
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	75
Tabelle 20: Darstellung der häufigen UEs bis Woche 4 anhand der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulation über die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II (in der SOC $\geq 5\%$ und im PT $\geq 3\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie.....	83

Tabelle 21: Darstellung der häufigen SUEs bis Woche 12 anhand der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulation über die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich:

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie..... 84

Tabelle 22: Fehlende Stuhltests auf *Clostridium difficile* in der Gesamtpopulation..... 85

Tabelle 23: Geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der relevanten

Teilpopulation mit Wiederauftreten der CDI ohne Stuhltest auf *Clostridium difficile* 86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subgruppenanalyse in Bezug auf das Rezurrenzzisiko für den Endpunkt globale Heilung	47
Abbildung 2: Subgruppenanalyse in Bezug auf das Rezurrenzzisiko für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI.....	47
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Zusammenhangs der Endpunkte klinische Heilung, Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung.....	51
Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	80
Abbildung 5: Primäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt globale Heilung.....	80
Abbildung 6: Sekundäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt globale Heilung.....	80
Abbildung 7: Primäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI	81
Abbildung 8: Sekundäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI	81
Abbildung 9: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt klinische Heilung (ergänzend dargestellt)	81
Abbildung 10: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bezlotoxumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. 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.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen 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 zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bezlotoxumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI.

Tabelle 2 zeigt die zu bewertende Indikation und die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI	beobachtendes Abwarten
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CDI: Clostridium-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 10 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab werden die RCTs MODIFY I und MODIFY II eingeschlossen.

Studiendesign

Bei den Studien MODIFY I und MODIFY II handelt es sich um randomisierte, doppelblinde multizentrische Studien. In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden primären oder rekurrenten CDI-Episode unabhängig von einem Rezidivrisiko eingeschlossen. Die CDI-Diagnose musste gesichert sein über das Vorliegen von Diarrhö und einen positiven Stuhltest auf toxische CDI. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine 10- bis 14-tägige Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI bereits erhalten oder planen diese zu erhalten. Als Standard-Antibiotikatherapie standen in den Studien

folgende Optionen zur Verfügung: Metronidazol oral (Metronidazol-Stratum), Vancomycin oral oder Vancomycin oral + Metronidazol intravenös (i. v.) (Vancomycin-Stratum), sowie Fidaxomicin oral oder Fidaxomicin oral + Metronidazol i. v. (Fidaxomicin-Stratum).

In die Studie MODIFY I wurden insgesamt 1452 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf insgesamt 4 Studienarme Bezlotoxumab, Actoxumab + Bezlotoxumab, Actoxumab oder Placebo stratifiziert nach Stratum der Standard-Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsstatus randomisiert. Nach der Randomisierung wurden die Teilnehmer der Studie maximal über 12 Wochen beobachtet. In die Studie MODIFY II wurden insgesamt 1203 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf 3 Studienarme Bezlotoxumab, Actoxumab + Bezlotoxumab oder Placebo ebenfalls nach Strata der Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsstatus randomisiert zugeteilt. Die randomisierte Beobachtungsphase betrug wie in der Studie MODIFY I 12 Wochen, an die sich hier zusätzlich eine 9-monatige Extensionsphase anschloss. Die Extensionsphase der Studie MODIFY II wird nicht betrachtet, da nur 183 Patientinnen und Patienten der Bezlotoxumab- und Placeboarme an der Extensionsphase teilgenommen haben und keine Rerandomisierung stattgefunden hatte.

Für die Nutzenbewertung sind nur die Studienarme Bezlotoxumab und Placebo und daraus jeweils nur eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem hohem Rezurrenzzisiko relevant. Das hohe Rezurrenzzisiko wird dabei definiert über das Vorliegen mindestens 1 der nachfolgenden Risikofaktoren: Alter ≥ 65 Jahre, Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten, immunsupprimiert, schwere CDI, infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244), sowie infiziert mit Ribotyp 027. Diese Population umfasst mit 1175 Patientinnen und Patienten ca. 73 % der Gesamtpopulation an randomisierten Patientinnen und Patienten in den relevanten Therapiearmen.

Der Placeboarm beider Studien stellt aufgrund der in den Studien vorgesehenen Maßnahmen (unter anderem engmaschige Beobachtung der Patientinnen und Patienten, Möglichkeit des Antibiotikawechsels bei unzureichender Wirksamkeit) insgesamt eine ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (beobachtendes Abwarten) dar.

Primärer Endpunkt der Studien war Wiederauftreten der CDI, patientenrelevante a priori untersuchte sekundäre Endpunkte waren globale Heilung und Endpunkte zu Nebenwirkungen, im Rahmen deren Erhebung die Gesamtmortalität erfasst wurde. Alle Endpunkte bis auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden 12 Wochen beobachtet, der Endpunkt UEs wurde nur 4 Wochen beobachtet.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Für die primären Analysen der Endpunkte globale Heilung und

Wiederauftreten der CDI ergibt sich wegen eines relevanten Anteils von Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest auf *Clostridium difficile* nach Wiederauftreten der Diarrhö ein hohes Verzerrungspotenzial. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse für diese beiden Endpunkte werden zusätzlich sekundäre Analysen mit geänderten Annahmen für Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest durchgeführt. Ergibt die primäre Analyse für globale Heilung und Wiederauftreten der CDI einen statistisch signifikanten Effekt und wird dieser nach der Überprüfung durch die sekundäre Analyse bestätigt, so wird für die beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Abstufung der Aussagesicherheit vorgenommen.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sind die vorliegenden Auswertungen wegen Berücksichtigung von Ereignissen zum Wiederauftreten der CDI nicht verwertbar. Für die Endpunkte Schmerz und CDI-bezogene Hospitalisierungen liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial deswegen nicht bewertet.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle untersuchten Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Globale Heilung und Wiederauftreten der CDI

Für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (primäre Analyse) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie.

Die Ergebnisse der Primäranalysen sind aufgrund nicht überprüfbarer Annahmen für die Patientinnen und Patienten, für die nach erneutem Auftreten von Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt, potenziell hoch verzerrt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wird zusätzlich das Ergebnis der sekundären Analysen betrachtet. Das Ergebnis der sekundären Analysen zeigt für beide Endpunkte weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie und bestätigt somit das Ergebnis der primären Analysen.

Aus der gemeinsamen Betrachtung der beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie.

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz liegen keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

CDI-bezogene Hospitalisierungen

Für den Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen liegen keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den beiden Studien wurden keine Endpunkte aus dieser Kategorie erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse mitberücksichtigt, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind. Die vorliegenden Auswertungen zu den SUEs sind aus diesem Grund nicht verwertbar. Auf Basis der vorliegenden Daten kann ein höherer oder geringerer Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUEs (ohne Miterfassung der Ereignisse zum Wiederauftreten der CDI) jedoch ausgeschlossen werden.

Es ergibt sich daher für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Im Bezlotoxumab-Arm hat 1 Patientin oder Patient und im Placeboarm keine Patientin oder Patient die Infusion der Studienmedikation wegen UEs abgebrochen.

Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

In der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich für spezifische UEs, die nicht augenscheinlich durch die Grunderkrankung beeinflusst werden (wie die Systemorganklassen [SOC] Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), keine auffälligen Unterschiede.

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich ebenfalls keine auffälligen Unterschiede. Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen UEs und SUEs geht jedoch hervor, dass unter dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen Symptome der CDI wie Abdominalschmerz oder Diarrhö bzw. CDI-Rekurrenz selbst mitaufgezeichnet wurden. Trotz der Erfassung von Ereignissen, die sich möglicherweise aus einer CDI-Rekurrenz ergeben, traten im Bezlotoxumab-Arm mehr Ereignisse in dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf als im Placeboarm. Daher ist ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs nicht auszuschließen. In dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich dieses Muster dagegen nicht. Aus dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden keine spezifischen UEs ausgewählt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bezlotoxumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie in der Prävention der CDI-Rekurrenz mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich. Ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs ist anhand der Daten nicht auszuschließen.

Zusammenfassend gibt es einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten bei der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bezlotoxumab.

Tabelle 3: Bezlotoxumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI	beobachtendes Abwarten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CDI: Clostridium-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI.

Tabelle 4 zeigt die zu bewertende Indikation und die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI	beobachtendes Abwarten
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CDI: Clostridium-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 10 Wochen herangezogen. Die Einschlusskriterien des pU enthalten keine Angabe zu einer Mindeststudiendauer.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bezlotoxumab (Stand zum 01.02.2018)
- bibliografische Recherche zu Bezlotoxumab (letzte Suche am 01.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Bezlotoxumab (letzte Suche am 01.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bezlotoxumab (letzte Suche am 09.04.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MODIFY I	ja	ja	nein
MODIFY II	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MODIFY I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit einer bestehenden primären oder rekurrenten CDI-Episode	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezlotoxumab (N = 403) ▪ Actoxumab + Bezlotoxumab (N = 403)^b ▪ Actoxumab (N = 242)^b ▪ Placebo (N = 404) jeweils + Standard-Antibiotikatherapie ^c Davon relevante Teilpopulation ^d : Bezlotoxumab (n = 288) ^e Placebo (n = 295) ^e	Screening ^f / Randomisierung / Gabe der Studienmedikation ^g : Tag 1 Beobachtung: 12 Wochen ^h	184 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Portugal, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 11/2011–12/2014	primär: Wiederauftreten der CDI sekundär: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen
MODIFY II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit einer bestehenden primären oder rekurrenten CDI-Episode	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezlotoxumab (N = 407) ▪ Actoxumab + Bezlotoxumab (N = 397)^b ▪ Placebo (N = 399) jeweils + Standard-Antibiotikatherapie ^c Davon relevante Teilpopulation ^d : Bezlotoxumab (n = 304) ^e Placebo (n = 288) ^e	Screening ^f / Randomisierung / Gabe der Studienmedikation ^g : Tag 1 Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ randomisierte Studienphase: 12 Wochen^h ▪ Extensionsphase: 9 Monateⁱ 	200 Zentren in: Argentinien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Russland, Tschechische Republik, Türkei, Vereinigte Staaten 02/2012–05/2015	primär: Wiederauftreten der CDI sekundär: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Folgende Optionen standen als Standard-Antibiotikatherapie zur Verfügung: Metronidazol oral, Vancomycin oral, Vancomycin oral + Metronidazol i. v., Fidaxomicin oral, Fidaxomicin oral + Metronidazol i. v.</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens einer der folgenden Risikofaktoren zur Baseline-Visite vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Alter \geq 65 Jahre▪ Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten▪ immunsupprimiert (basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der / die zu einer Immunsuppression führen könnte[n])▪ schwere CDI (Zar-Punkteskala \geq 2)▪ infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244)▪ infiziert mit Ribotyp 027 <p>e: Anzahl aller randomisierten Patientinnen und Patienten, die (1) eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten, bei denen (2) ein positiver Stuhltest auf toxische CDI vorlag und die (3) eine Standard-Antibiotikatherapie spätestens innerhalb weniger Stunden nach Infusion der Studienmedikation begonnen hatten (Full Analysis Set).</p> <p>f: Für bestimmte Untersuchungen war ein Zeitfenster im Hinblick auf die Gabe der Studienmedikation prädefiniert, innerhalb dessen die Ergebnisse vorliegen mussten. Beispielsweise sollte die körperliche Untersuchung in einem Zeitrahmen von 72 Stunden vor Gabe der Studienmedikation erfolgen.</p> <p>g: Die Gabe der Studienmedikation erfolgte im Rahmen einer Standard-Antibiotikatherapie mit einer geplanten Dauer von 10–14 Tagen.</p> <p>h: Von den UEs wurden nur SUEs 12 Wochen beobachtet, alle übrigen UEs wurden nur 4 Wochen beobachtet.</p> <p>i: An der Extensionsphase konnten Patientinnen und Patienten teilnehmen, die die 12-wöchige Studienphase abgeschlossen hatten. Insgesamt nahmen 295 Patientinnen und Patienten an der Extensionsphase teil, verteilt über die 3 Therapiearme: Actoxumab + Bezlotoxumab (n = 112), Bezlotoxumab (n = 100), Placebo (n = 83). Da im Vergleich zur Gesamtpopulation nur ein kleiner Anteil an Patientinnen und Patienten an der Extensionsphase teilgenommen hat und keine Rerandomisierung stattgefunden hatte, wird diese Studienphase nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und in den nachfolgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; i. v.: intravenös; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie	Intervention	Vergleich
MODIFY I	Bezlotoxumab 10 mg/kg KG, 1-malige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie jeweils im Rahmen einer 10- bis 14-tägigen Standard-Antibiotikatherapie ^a nach Ermessen des behandelnden Arztes	Placebo 1-malige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie
MODIFY II	Bezlotoxumab 10 mg/kg KG, 1-malige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie jeweils im Rahmen einer 10- bis 14-tägigen Standard-Antibiotikatherapie ^a nach Ermessen des behandelnden Arztes	Placebo 1-malige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie
<p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung (MODIFY I, MODIFY II):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Opioide in stabiler Dosis; Dosisreduktion oder Absetzen erlaubt <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung (MODIFY I, MODIFY II):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante Standard-Antibiotikatherapie für einen Zeitraum von länger als 14 Tagen (z. B. ausschleichende oder gepulste Vancomycin-Regime) ▪ Colestyramin, Colestimid, Rifaximin oder Nitazoxanid über einen Zeitraum > 24 Stunden innerhalb von 14 Tagen vor der Infusion oder während der 12-wöchigen Beobachtung ▪ Arzneimittel zur Verringerung der gastrointestinalen Peristaltik wie z. B. Loperamid oder Diphenoxylat-Hydrochlorid/Atropin-Sulfat innerhalb von 14 Tagen nach der Infusion ▪ Probiotika (Saccharomyces boulardii), Stuhltransplantation oder andere Therapie, die nachweislich die CDI-Rekurrenz verringert, während der 12-wöchigen Beobachtung (diese Therapien waren erlaubt, sobald eine Rekurrenz nach Abschluss der Standardantibiotika-Therapie aufgetreten war) 		
<p>a: Folgende Optionen standen als Standard-Antibiotikatherapie zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol oral (3-mal 400–500 mg/Tag) - Vancomycin oral (4-mal 125–500 mg/Tag) - Vancomycin oral (4-mal 125–500 mg/Tag) + Metronidazol i. v. (3-mal 500 mg/Tag) - Fidaxomicin oral (2-mal 200 mg/Tag) - Fidaxomicin oral (2-mal 200 mg/Tag) + Metronidazol i. v. (3-mal 500 mg/Tag) <p>Ein Wechsel des Antibiotikums war möglich bei unzureichendem Ansprechen nach einer mindestens 3-tägigen Behandlung oder jederzeit bei Unverträglichkeit. Die gesamte Dauer der Therapie sollte dennoch den vorgegebenen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen nicht überschreiten.</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Bei den Studien MODIFY I und MODIFY II handelt es sich um randomisierte, doppelblinde multizentrische Studien. In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden primären oder rekurrenten CDI-Episode eingeschlossen. Die CDI-Diagnose musste gesichert sein über das Vorliegen von Diarrhö und einen positiven Stuhltest auf toxische CDI. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine 10- bis 14-tägige Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI bereits erhalten oder planen diese zu erhalten. Als Standard-Antibiotikatherapie standen in den Studien folgende Optionen zur Verfügung: Metronidazol oral (Metronidazol-Stratum), Vancomycin oral oder Vancomycin

oral + Metronidazol intravenös (i. v.) (Vancomycin-Stratum), sowie Fidaxomicin oral oder Fidaxomicin oral + Metronidazol i. v. (Fidaxomicin-Stratum).

Patientinnen und Patienten, bei denen eine Standard-Antibiotikatherapie für einen Zeitraum von länger als 14 Tagen geplant war, zum Beispiel in Form einer ausschleichenden oder gepulsten Vancomycin-Therapie, sowie Patientinnen und Patienten mit unkontrollierter chronischer Durchfallerkrankung waren von den Studien ausgeschlossen.

In die Studie MODIFY I wurden insgesamt 1452 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf insgesamt 4 Studienarme randomisiert zugeteilt: Bezlotoxumab (N = 403), Actoxumab + Bezlotoxumab (N = 403), Actoxumab (N = 242) und Placebo (N = 404). Nach der Randomisierung wurden die Teilnehmer der Studie maximal über 12 Wochen beobachtet. In die Studie MODIFY II wurden insgesamt 1203 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf 3 Studienarme randomisiert zugeteilt: Bezlotoxumab (N = 407), Actoxumab + Bezlotoxumab (N = 397) und Placebo (N = 399). Die randomisierte Beobachtungsphase betrug wie in der Studie MODIFY I 12 Wochen, an die sich hier zusätzlich eine 9-monatigen Extensionsphase anschloss. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach Stratum der Standard-Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Studienarme Actoxumab + Bezlotoxumab und (zusätzlich in der Studie MODIFY I) Actoxumab sind für die Nutzenbewertung aufgrund fehlender Zulassung von Actoxumab nicht relevant und werden daher nicht weiter betrachtet. Ebenfalls nicht relevant ist die Extensionsphase der Studie MODIFY II, da nur 183 Patientinnen und Patienten der Bezlotoxumab- und Placeboarme an der Extensionsphase teilgenommen haben und keine Rerandomisierung stattgefunden hatte. Der pU stellt die Ergebnisse der Extensionsphase im Dossier deskriptiv dar.

Die Einschlusskriterien der Studien MODIFY I und MODIFY II waren nicht ausschließlich auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die entsprechend der Zulassung von Bezlotoxumab [3] ein hohes Rezidivrisiko einer CDI haben. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist lediglich eine Teilpopulation der Studien relevant (siehe Ausführungen im Text weiter unten).

Primärer Endpunkt der Studien war Wiederauftreten der CDI, patientenrelevante a priori geplante sekundäre Endpunkte waren globale Heilung und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Im Rahmen der UE-Erhebung wurde auch die Gesamtmortalität erfasst. Alle Endpunkte bis auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden 12 Wochen beobachtet, der Endpunkt UEs wurde nur 4 Wochen beobachtet.

Beschreibung der Intervention und der CDI-bezogenen Antibiotikatherapie

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. Die Patientinnen und Patienten erhielten an Tag 1 der Studie (Tag der Randomisierung) eine

einmalige Infusion der Studienmedikation (Bezlotoxumab oder Placebo). Diese Infusion sollte dabei während der Antibiotikatherapie mit einer geplanten Dauer von 10 bis 14 Tagen erfolgen. Dies entspricht der Anforderung der Fachinformation von Bezlotoxumab [3].

Wie oben erwähnt, waren als Standard-Antibiotikatherapie in den Studien folgende in Deutschland zugelassene [4-7] Therapieoptionen definiert: Metronidazol oral, Vancomycin oral, Fidaxomicin oral; die orale Gabe von Vancomycin und Fidaxomicin konnte zudem um Metronidazol i. v. ergänzt werden. Die Wahl des Antibiotikums erfolgte nach Ermessen des Arztes. Die Auswahl der zur Verfügung stehenden Antibiotika-Therapien entspricht den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung gastrointestinaler Infektionen [8]. In Deutschland ist zur Behandlung von CDI darüber hinaus Teicoplanin zugelassen [9], die Anwendung von Bezlotoxumab mit dieser Therapieoption wurde in den Studien nicht untersucht.

Die verwendeten Dosierungen der Antibiotika entsprachen den Angaben der jeweiligen Fachinformation [4-7]. Hinsichtlich der Dauer der antibakteriellen Therapie ist es möglich, dass die Behandlung mit Metronidazol und Fidaxomicin für einen Teil der Patientinnen und Patienten zu lange erfolgte. So soll gemäß Fachinformation die Behandlung mit Metronidazol in der Regel 10 Tage nicht überschreiten [4], der Arzt kann jedoch in Einzelfällen abhängig vom klinischen und bakteriologischen Behandlungserfolg die Anwendung von Metronidazol verlängern. Die Fachinformation von Fidaxomicin [7] empfiehlt eine 10-tägige Therapiedauer. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt zur Behandlung der CDI eine Antibiotikatherapie mit einer Dauer von 10 bis 14 Tagen [8]. Der Anteil der zu lang behandelten Patientinnen und Patienten lässt sich aufgrund der Unschärfe in der Dokumentation der Dauer der Antibiotikatherapie (diese bezieht sich auf die gesamte Dauer inklusive Antibiotikawechsel) nicht genau quantifizieren. Die Studienrelevanz wird hierdurch insgesamt jedoch nicht infrage gestellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU konkretisiert mit Verweis auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA, dass unter dem beobachtenden Abwarten die Nichtdurchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patienten zu verstehen ist. Bei beiden Studien handelt es sich um placebokontrollierte Studien. Es wurde geprüft, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (beobachtendes Abwarten) über die Placebogabe in den Studien umgesetzt ist.

Aus den Studienvorgaben lässt sich ableiten, dass die Behandlung im Placeboarm als beobachtendes Abwarten gewertet werden kann. Zum einen war laut Angaben im Studienprotokoll ein Wechsel der Standard-Antibiotikatherapie nach mindestens 3 Behandlungstagen bei unzureichendem Ansprechen möglich; das unzureichende Ansprechen war definiert über das Vorhandensein von Diarrhö oder eines Ileus oder einer Körpertemperatur von über 38,3°C in Verbindung mit einer gesteigerten Anzahl weißer Blutkörperchen (> 15 000 Zellen/mm³). Bei Unverträglichkeit konnte die Standard-

Antibiotikatherapie jederzeit gewechselt werden. Zum anderen wurden die Patientinnen und Patienten im Rahmen der 12-wöchigen Beobachtungsdauer engmaschig beobachtet. Dazu mussten sie täglich ein Tagebuch über die Anzahl ungeformter Stuhlgänge führen, sowie zusätzlich während der ersten 2 Wochen über die Temperatur. Die Patientinnen und Patienten wurden dabei in den ersten 2 Wochen täglich und danach 2-mal wöchentlich vom Studienpersonal kontaktiert. Bei Auftreten einer erneuten Diarrhö mussten die Patientinnen und Patienten eine Stuhlprobe zur Diagnostik von *Clostridium difficile* abgeben. Die rekurrenten Fälle der CDI konnten ohne Einschränkungen behandelt werden. Es ist zudem sichergestellt, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten (über 80 %) nach erfolgreicher Behandlung der CDI-Episode eine adäquate Nachbeobachtung von mindestens 8 Wochen erfolgte. Diese Maßnahmen stellen insgesamt eine ausreichende Umsetzung des beobachtenden Abwartens dar.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II wurden Erwachsene mit einer bestehenden CDI-Episode unabhängig von einem CDI-Rekurrenzzisiko eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung ist gemäß Zulassung von Bezlotoxumab jedoch nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rekurrenzzisiko einer CDI haben, relevant.

Faktoren, die ein hohes Rekurrenzzisiko einer CDI bedingen, sind nicht einheitlich definiert und unterscheiden sich in den Angaben der deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinie [8,10-12]. Mehrheitlich wird ein Alter von über 65 Jahren, eine fortgesetzte oder erneute nicht CDI-assoziierte Antibiotikatherapie, sowie eine vorangegangene rekurrente CDI-Episode als Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz benannt. Weitere potenzielle Risikofaktoren, wie Immunschwäche und Niereninsuffizienz, beruhen auf einer schwächeren Evidenzlage, können aber gemäß der deutschen Leitlinie mit in der individuellen Risikobewertung der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt werden [8]. Aus der Literatur wird insgesamt ersichtlich, dass die Risikobewertung für die Rekurrenz einer CDI patientenindividuell unter Berücksichtigung der möglichen Faktoren erfolgen sollte.

In Modul 4 A gibt der pU an, dass die Definition der Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz auch im Rahmen der Zulassung von Bezlotoxumab mit der EMA diskutiert wurde [13], wonach folgende Risikofaktoren identifiziert wurden: Alter ≥ 65 Jahre, Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten, immunsupprimiert, schwere CDI, infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244), sowie infiziert mit Ribotyp 027. Die Untersuchung dieser Faktoren war in den Studien MODIFY I und MODIFY II in Form von Subgruppenanalysen a priori geplant. Ergebnisse zu der Gruppe von Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 dieser Risikofaktoren tragen, legt der pU im Dossier in Form der Subgruppenanalysen nach Rekurrenzzisiko (hoch, niedrig) vor. Der Anteil der Hochrisikogruppe beträgt dabei in beiden Studien ca. 73 % bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten in den relevanten Therapiearmen.

Trotz der fehlenden einheitlichen Definition von Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 der vom pU genannten Risikofaktoren tragen, als eine adäquate Annäherung an die für die Fragestellung relevante Population für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der stattdessen die Gesamtpopulation heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulationen (MODIFY I + MODIFY II). Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf Einzelstudienebene legt der pU nur für die Gesamtpopulation, nicht aber für die relevante Teilpopulation vor. Daher kann zu der Ähnlichkeit der Charakteristika der relevanten Teilpopulation zwischen den beiden Studien keine Aussage gemacht werden.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulationen (MODIFY I + MODIFY II) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Charakteristika Kategorie	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie N^a = 592	Placebo + antibakterielle Therapie N^a = 583
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	390 (66)	405 (69)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	57 / 43
Hautfarbe, n (%)		
weiß	488 (82)	508 (87)
andere	104 (18)	75 (13)
Vorgeschichte mit CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
ja	216 (36)	219 (38)
1	147 (25)	135 (23)
≥ 2	68 (11) ^b	83 (14) ^b
nein	368 (62)	356 (61)
unbekannt	9 (2)	9 (2)
Immunsupprimiert, n (%)		
ja	178 (30)	153 (26)
nein	414 (70)	430 (74)
Schwere der CDI, n (%)		
Zar-Punkteskala ≥ 2	122 (21)	125 (21)
Zar-Punkteskala < 2	445 (75)	425 (73)
unbekannt	25 (4)	33 (6)
Hypervirulenter Stamm ^c , n (%)		
ja	102 (17)	115 (20)
nein	273 (46)	257 (44)
unbekannt	217 (37)	211 (36)
Ribotyp 027, n (%)		
ja	89 (15)	100 (17)
nein	286 (48)	272 (47)
unbekannt	217 (37)	211 (36)
Hospitalisierungsstatus, n (%)		
stationär	435 (73)	422 (72)
ambulant	157 (27)	161 (28)
Stratum der Standard- Antibiotikatherapie, n (%)		
Metronidazol	252 (43)	250 (43)
Vancomycin	313 (53)	310 (53)
Fidaxomicin	27 (5)	23 (4)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulationen (MODIFY I + MODIFY II) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie (Fortsetzung)

Charakteristika Kategorie	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie	Placebo + antibakterielle Therapie
	N ^a = 592	N ^a = 583
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

a: Anzahl aller randomisierten Patientinnen und Patienten, die (1) eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten, bei denen (2) ein positiver Stuhltest auf toxische CDI vorlag und die (3) eine Standard-Antibiotikatherapie spätestens innerhalb weniger Stunden nach Infusion der Studienmedikation begonnen hatten (Full Analysis Set).
b: eigene Berechnung
c: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244
d: In beiden Studien hat jeweils 1 Patientin oder Patient im Bezlotoxumab-Arm aus der Gesamtpopulation die Infusion abgebrochen. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben vor.
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die relevante Teilpopulation umfasst mit insgesamt 1175 Patientinnen und Patienten ca. 73 % der Gesamtpopulation, bezogen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten in den relevanten Therapiearmen. Die Mehrheit der Teilnehmenden mit hohem Rezurrenzzisiko war ≥ 65 Jahre alt und weiblich. Nur ca. 37 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine Vorgeschichte mit CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten auf, die zu ca. 65 % aus 1 CDI-Episode bestand. Die meisten Patientinnen und Patienten (ca. 74 %) hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung keine schwere CDI, in der Studie gemessen an einer Zar-Punkteskala von < 2 . Nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt eine Antibiotikatherapie mit Fidaxomicin (ca. 4,5 %), der Großteil wurde mit Vancomycin (53 %) bzw. Metronidazol (43 %) behandelt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MODIFY I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - globale Heilung
 - Wiederauftreten der CDI
 - Schmerz
 - CDI-bezogene Hospitalisierungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einerseits den Endpunkt globale Heilung nicht einschließt, sondern nur ergänzend darstellt, und andererseits weitere Endpunkte heranzieht. Der pU legt für die von

ihm herangezogenen Endpunkte zum Teil verschiedene Auswertungen vor. Zur Auswahl der relevanten Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Globale Heilung	Wiederauftreten der CDI	Schmerz	CDI-bezogene Hospitalisierungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
MODIFY I	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^b	nein ^c	ja
MODIFY II	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^b	nein ^c	ja
a: keine relevanten Daten verfügbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) b: Endpunkte aus dieser Kategorie nicht erhoben c: Vorliegende Auswertungen zu SUEs sind wegen Berücksichtigung von Ereignissen zum Wiederauftreten einer CDI nicht verwertbar (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). CDI: Clostridium-difficile-Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Globale Heilung	Wiederauftreten der CDI	Schmerz	CDI-bezogene Hospitalisierungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
MODIFY I	N	N	H ^a	H ^a	_ _b	_ _b	_ _c	_ _d	N
MODIFY II	N	N	H ^a	H ^a	_ _b	_ _b	_ _c	_ _d	N
<p>a: Nicht überprüfbare Annahmen für die Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezurrenzrisiko, für die nach erneutem Auftreten von Diarrhö kein Stuhltest auf <i>Clostridium difficile</i> vorliegt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).</p> <p>b: keine relevanten Daten verfügbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>c: Endpunkte aus dieser Kategorie nicht erhoben</p> <p>d: Vorliegende Auswertungen zu SUEs sind wegen Berücksichtigung von Ereignissen zum Wiederauftreten einer CDI nicht verwertbar (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; H: hoch; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>									

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beziehen sich auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Die unten angegebene Einschätzung des pU hingegen basiert auf der Gesamtpopulation.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU auf Basis der Gesamtpopulation.

Für die beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund nicht überprüfbarer Annahmen für die Patientinnen und Patienten, für die nach erneutem Auftreten von Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). Zur Überprüfung der Robustheit der eigenen Berechnungen zu diesen Endpunkten (primäre Analysen) werden zusätzlich sekundäre Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ergibt die primäre Analyse für globale Heilung und Wiederauftreten der CDI einen statistisch signifikanten Effekt und wird dieser nach der Überprüfung durch die sekundäre Analyse bestätigt, so wird für die beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI trotz des hohen

Verzerrungspotenzials keine Abstufung der Aussagesicherheit vorgenommen. Der pU trifft für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI abweichende, nicht plausible Annahmen für die Patientinnen und Patienten, für die nach erneutem Auftreten von Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt, und nimmt für beide Endpunkte für die Gesamtpopulation ein niedriges Verzerrungspotenzial an (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt SUEs sind die vorliegenden Auswertungen wegen Berücksichtigung von Ereignissen zum Wiederauftreten der CDI nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht bewertet wird. Für die Endpunkte Schmerz und CDI-bezogene Hospitalisierungen liegen keine relevanten Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), sodass auch für diese beiden Endpunkte das Verzerrungspotenzial nicht bewertet wird. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Eine ausführliche Kommentierung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie mit Placebo + antibakterielle Therapie bei der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Forest Plots zu den eigenen Metaanalysen finden sich in Anhang A.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Placebo + antibakterielle Therapie		Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
MODIFY I	288	26 (9,0)	295	22 (7,5)	1,21 [0,71; 2,07] ^a ; 0,476 ^b
MODIFY II	304	22 (7,2)	288	30 (10,4)	0,68 [0,40; 1,14] ^a ; 0,141 ^b
Gesamt					0,90 [0,62; 1,31] ^c ; 0,587 ^d
Morbidität					
globale Heilung					
<i>primäre Analyse^e</i>					
MODIFY I	288	159 (55,2)	295	143 (48,5)	1,14 [0,97; 1,33]
MODIFY II	304	188 (61,8)	288	135 (46,9)	1,32 [1,13; 1,53]
Gesamt					1,23 [1,10; 1,37] ^f ; < 0,001 ^d
<i>sekundäre Analyse^g</i>					
MODIFY I	288	150 (52,1)	295	135 (45,8)	1,14 [0,96; 1,34]
MODIFY II	304	178 (58,6)	288	133 (46,2)	1,27 [1,08; 1,48]
Gesamt					1,20 [1,07; 1,35] ^f ; 0,001 ^d
Wiederauftreten der CDI					
<i>primäre Analyse^e</i>					
MODIFY I	288	65 (22,6)	295	102 (34,6)	0,65 [0,50; 0,85]
MODIFY II	304	59 (19,4)	288	88 (30,6)	0,64 [0,48; 0,85]
Gesamt					0,64 [0,53; 0,78] ^f ; < 0,001 ^d
<i>sekundäre Analyse^g</i>					
MODIFY I	288	74 (25,7)	295	110 (37,3)	0,69 [0,54; 0,88]
MODIFY II	304	69 (22,7)	288	90 (31,3)	0,73 [0,55; 0,95]
Gesamt					0,71 [0,59; 0,85] ^f ; < 0,001 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Placebo + antibakterielle Therapie		Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
klinische Heilung (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	224 (77,8)	295	245 (83,1)	0,94 [0,86; 1,02] ^a ; 0,119 ^b
MODIFY II	304	247 (81,3)	288	223 (77,4)	1,05 [0,97; 1,14] ^a ; 0,227 ^b
Gesamt					1,00 [0,94; 1,06] ^c ; 0,907 ^d
Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	84 (29,2)	295	129 (43,7)	0,67 [0,53; 0,84] ^a ; < 0,001 ^b
MODIFY II	304	81 (26,6)	288	106 (36,8)	0,73 [0,58; 0,93] ^a ; 0,010 ^b
Gesamt					0,70 [0,59; 0,82] ^c ; < 0,001 ^d
Schmerz	keine relevanten Daten ^h				
CDI-bezogene Hospitalisierungen	keine relevanten Daten ^h				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs nach 4 Wochen (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	292	192 (65,8)	299	189 (63,2)	–
MODIFY II	305	177 (58,0)	290	189 (65,2)	–
SUEs nach 12 Wochen	keine verwertbaren Daten ⁱ				
Abbruch wegen UEs					
MODIFY I	292	1 (0,3)	299	0 (0)	n. b.
MODIFY II	305	0 (0)	290	0 (0)	n. b.
Gesamt					– ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie (Fortsetzung)

<p>a: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)</p> <p>b: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>c: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzrisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest auf <i>Clostridium difficile</i> bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden die Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest auf <i>Clostridium difficile</i> bei wiederaufgetretener Diarrhö anteilmäßig auf die Gruppe an Patientinnen und Patienten mit globaler Heilung bzw. mit Wiederauftreten der CDI verteilt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 und Anhang C).</p> <p>f: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>g: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzrisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest auf <i>Clostridium difficile</i> bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden alle Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest auf <i>Clostridium difficile</i> bei wiederaufgetretener Diarrhö der Gruppe an Patientinnen und Patienten mit Wiederauftreten der CDI zugeordnet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 und Anhang C). Diese Analyse wird zur Untersuchung der Robustheit herangezogen.</p> <p>h: keine relevanten Daten verfügbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>i: Vorliegende Auswertungen zu SUEs sind wegen Berücksichtigung von Ereignissen zum Wiederauftreten einer CDI nicht verwertbar (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>j: Aufgrund zu weniger Ereignisse wird keine Metaanalyse gerechnet.</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle untersuchten Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (für Besonderheiten für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU auf Basis der Gesamtpopulation.

Morbidität

In den Studien MODIFY I und MODIFY II wurde eine Reihe von Morbiditätspunkten untersucht, die aufgrund ihrer Zusammensetzung inhaltlich sehr eng mit einander verbunden sind und aufeinander aufbauen. Diese Endpunktkaskade umfasst die Endpunkte klinische

Heilung, Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung (siehe Abbildung 3 in Abschnitt 2.7.2.4.3).

Bezlotoxumab ist zugelassen zur Prävention einer CDI-Rekurrenz, wird nach Vorgabe durch die Fachinformation jedoch bereits während der antibakteriellen Therapie der initialen CDI-Episode verabreicht. Der Endpunkt klinische Heilung, der den Erfolg der antibakteriellen Therapie der initialen CDI-Episode abbildet, ist daher potenziell auch durch die Bezlotoxumab-Therapie in der 1. Studienphase beeinflusst. In der oben genannten Endpunktkaskade stellt klinische Heilung den 1. Endpunkt dar, auf den die anderen Endpunkte aufbauen.

Für den Endpunkt klinische Heilung werden Patientinnen und Patienten als Ereignis gewertet, wenn die antibakterielle Therapie der initialen CDI-Episode innerhalb von 16 Kalendertagen erfolgreich abgeschlossen war. Trat bei diesen Patientinnen und Patienten im Anschluss an die klinische Heilung erneut eine Diarrhö auf, so werden die Patientinnen und Patienten als Ereignis für den 2. Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö gewertet.

Bei Patientinnen und Patienten mit Wiederauftreten der Diarrhö wurde eine Stuhlprobe genommen und auf *Clostridium difficile* getestet. Abhängig vom Testergebnis werden die Patientinnen und Patienten folgenden Endpunkten zugeordnet:

- Patientinnen und Patienten mit positivem Stuhltest auf *Clostridium difficile* werden als Ereignis für den 3. Endpunkt Wiederauftreten der CDI gewertet.
- Patientinnen und Patienten mit einem negativen Stuhltest werden als Ereignis für den 4. Endpunkt globale Heilung gewertet. In diesen Endpunkt fließen zusätzlich die Patientinnen und Patienten ein, bei denen es nach klinischer Heilung nicht zu einem Wiederauftreten einer Diarrhö kam.
- Patientinnen und Patienten, bei denen nach Wiederauftreten der Diarrhö kein Stuhltest vorliegt, werden in den Primäranalysen der vorliegenden Nutzenbewertung anteilmäßig dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI bzw. dem Gegenereignis (und damit dem Endpunkt globale Heilung) zugeordnet.

Für eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Der Endpunkt Wiederauftreten der CDI ermittelt das zentrale Behandlungsziel von Bezlotoxumab, nämlich die Prävention einer CDI-Rekurrenz, und wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Vor dem Hintergrund, dass Bezlotoxumab jedoch bereits während der antibakteriellen Therapie der initialen CDI-Episode verabreicht wird, hängt das Ergebnis für diesen Endpunkt vom Ergebnis der antibakteriellen Therapie ab: Dieser Endpunkt wird nur bei derjenigen Teilpopulation erhoben, bei der eine klinische Heilung erzielt wurde. Das bedeutet: Je seltener eine klinische Heilung durch die antibakterielle Therapie erzielt wurde, umso seltener kann das Negativereignis Wiederauftreten einer CDI überhaupt registriert werden. Eine Verringerung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit klinischer Heilung

durch Bezlotoxumab würde demnach das Risiko für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI verringern.

Aus der oben genannten Problematik heraus ergibt sich die Notwendigkeit, zusätzlich zu dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI den Endpunkt globale Heilung zu betrachten. Im Gegensatz zum Endpunkt Wiederauftreten der CDI wird bei dem Endpunkt globale Heilung der mögliche Einfluss von Bezlotoxumab auf die klinische Heilung im Ergebnis in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Verringert sich beispielsweise der Anteil der Patientinnen und Patienten mit klinischer Heilung durch die Gabe von Bezlotoxumab, so verringert sich folglich auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit globaler Heilung. Der Endpunkt globale Heilung ist somit dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI methodisch vorzuziehen.

Die Endpunkte klinische Heilung und Wiederauftreten der Diarrhö werden aufgrund der Tatsache, dass sie die Basis für die Auswertungen der Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung bilden, ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Nachfolgend erfolgt zunächst die Beschreibung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI. Aufgrund des engen Zusammenhangs dieser beiden Endpunkte werden deren Ergebnisse anschließend gemeinsam betrachtet.

Globale Heilung

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (primäre Analyse) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie.

Das Ergebnis für den Endpunkt globale Heilung ist aufgrund nicht überprüfbarer Annahmen für die Patientinnen und Patienten, für die nach erneutem Auftreten von Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt, potenziell hoch verzerrt. Um die Robustheit des Ergebnisses zu überprüfen, wird zusätzlich das Ergebnis einer sekundären Analyse betrachtet, bei der alle Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI zugeordnet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Ergebnis der sekundären Analyse zeigt weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie und bestätigt somit das Ergebnis der primären Analyse.

Der pU zieht diesen Endpunkt nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran, sondern stellt ihn ergänzend dar.

Wiederauftreten der CDI

Für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (primäre Analyse) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie.

Das Ergebnis für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI ist aufgrund nicht überprüfbarer Annahmen für die Patientinnen und Patienten, für die nach erneutem Auftreten von Diarrhö

kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt, ebenfalls potenziell hoch verzerrt. Um die Robustheit des Ergebnisses zu überprüfen, wird zusätzlich das Ergebnis der sekundären Analyse betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Ergebnis der sekundären Analyse zeigt weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie und bestätigt somit das Ergebnis der primären Analyse.

Der pU leitet aus diesem Endpunkt auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab ab.

Gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse zu den Endpunkten globale Heilung und Wiederauftreten der CDI

Die Ergebnisse zu den Endpunkten globale Heilung und Wiederauftreten der CDI sind konsistent und zeigen jeweils einen Vorteil von Bezlotoxumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse für den ergänzend dargestellten Endpunkt klinische Heilung zeigen in der Metaanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass der über den ergänzend dargestellten Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö beobachtete Effekt maßgeblich aus der Prävention der CDI-Rekurrenz hervorgeht. Dementsprechend resultiert in der vorliegenden Datensituation der über den Endpunkt globale Heilung beobachtete Effekt ebenfalls maßgeblich aus der Prävention der CDI-Rekurrenz. Bedingt durch die Definition der Endpunkte und der dadurch unterschiedlichen Anzahl an Ereignissen, die in den Endpunkt einfließen, resultieren die beobachteten Ereignisse in unterschiedlichen relativen Effekten und somit in einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5.1).

Aus der gemeinsamen Betrachtung der beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI ergibt sich insgesamt ein Beleg für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie.

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz liegen keine relevanten Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

CDI-bezogene Hospitalisierungen

Für den Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen liegen keine relevanten Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den beiden Studien wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse mitberücksichtigt, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind. Die vorliegenden Auswertungen zu SUEs sind aus diesem Grund nicht verwertbar. Auf Basis der vorliegenden Daten kann ein höherer oder geringerer Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUEs (ohne Miterfassung der Ereignisse zum Wiederauftreten der CDI) jedoch ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 sowie Tabelle 21 in Anhang B).

Es ergibt sich daher für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ungeachtet der Problematik bezüglich der Erfassung von Ereignissen zum Wiederauftreten der CDI, sowie anhand der Gesamtpopulation keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Metaanalyse berechnet. Im Bezlotoxumab-Arm hat 1 Patientin oder Patient und im Placeboarm keine Patientin oder Patient die Infusion der Studienmedikation wegen UEs abgebrochen.

Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser anhand der Gesamtpopulation keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Kommentar zu spezifischen UEs

In der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich für spezifische UEs, die nicht augenscheinlich durch die Grunderkrankung beeinflusst werden (wie die Systemorganklassen [SOC] Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), keine auffälligen Unterschiede (siehe auch Tabelle 20 und Tabelle 21 in Anhang B).

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich ebenfalls keine auffälligen Unterschiede. Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen UEs und SUEs (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21 in Anhang B) geht jedoch hervor, dass unter dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen Symptome der CDI wie Abdominalschmerz oder Diarrhö bzw. CDI-Rekurrenz selbst mitaufgezeichnet wurden. Trotz der Erfassung von Ereignissen, die sich möglicherweise aus einer CDI-Rekurrenz ergeben, traten im Bezlotoxumab-Arm mehr Ereignisse in dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf als im Placeboarm. Daher ist ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs nicht auszuschließen. In dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich dieses Muster dagegen nicht. Aus dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden keine spezifischen UEs ausgewählt.

Als spezifisches UE wählt der pU demgegenüber den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen und leitet auf dessen Basis für die Gesamtpopulation einen geringeren Schaden von Bezlotoxumab ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden folgende Subgruppen herangezogen:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Stratum der Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin)
- Vorgeschichte mit CDI-Episoden innerhalb der vergangenen 6 Monate (ja, nein, unbekannt)
- Schwere der CDI zur Baseline-Visite (Zar-Punkteskala < 2, ≥ 2)
- Region (Afrika, Asien-Pazifik, Lateinamerika, Europa, Nordamerika)
- Immunsuppression zur Baseline-Visite (ja, nein)

Bis auf die Merkmale Geschlecht und Region waren alle Subgruppenmerkmale und Trennwerte präspezifiziert. Die post hoc durchgeführte Analyse zur Region (Afrika, Asien-Pazifik, Lateinamerika, Europa, Nordamerika) findet sich jedoch bereits im Studienbericht. Subgruppenanalysen waren nur für die beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI a priori in den beiden MODIFY-Studien geplant.

Für die relevante Teilpopulation liegen verwertbare Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs und ausschließlich zu den Merkmalen Alter, Geschlecht und Schwere der CDI vor. Für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung stellt der pU ausschließlich Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verfügung, in denen Patientinnen und Patienten mit wiederaufgetretener Diarrhö aber ohne Stuhltest auf *Clostridium difficile* als global geheilt eingestuft wurden. Diese Annahme ist im

Kontext der vorliegenden Indikation (CDI) nicht plausibel. Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Wiederauftreten der CDI und globale Heilung werden daher nicht herangezogen.

Die Subgruppenanalyse zu dem Merkmal Region (mit der oben genannten Aufteilung) liegt für keinen der Endpunkte vor.

Nachfolgend werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt vorliegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtmortalität über diese Methodik keine Effektmodifikation identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine Effektmodifikation für diesen Endpunkt, allerdings auf Basis der Gesamtpopulation. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist aufgrund insgesamt weniger Ereignisse keine sinnvolle Untersuchung der Subgruppen möglich.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI

Aufgrund des engen Zusammenhangs der Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI erfolgt die Bestimmung der Endpunktkategorie gemeinsam. Dabei wird sowohl die Schwere der initialen CDI-Episode als auch die der rekurrenten CDI-Episode betrachtet. Für die Schwere der rekurrenten CDI-Episode liegen dabei keine Informationen für die relevante Teilpopulation vor, daher werden die Daten zur Gesamtpopulation herangezogen.

In den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II wurde zur Bestimmung der Schwere der CDI die Punkteskala nach Zar 2007 [15] verwendet. Entsprechend dieser Punkteskala wird bei Erreichen von weniger als 2 Punkten eine Infektion als leichte bis mittelschwere CDI eingestuft und bei Erreichen von 2 oder mehr Punkten eine Infektion als schwere CDI eingestuft.

In der relevanten Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa 21 % der Patientinnen und Patienten eine schwere CDI, gemessen an einer Zar-Punkteskala ≥ 2 .

Auch unter den rekurrenten Fällen waren nur ca. 9 % schwer. Weiterhin haben etwa 77 % der Patientinnen und Patienten die erneute Episode bereits innerhalb von 4 oder weniger Tagen überwunden.

In der Gesamtschau dieser Daten werden die beiden Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI für die in den Studien untersuchten Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Wiederauftreten der CDI nicht explizit einer Kategorie zuordnet. Er gibt jedoch an, dass Bezlotoxumab durch die Verhinderung zukünftiger CDI-Episoden den betroffenen Patientinnen und Patienten eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die mit der CDI verbunden sind, ermöglichen würde. Für den Endpunkt globale Heilung nimmt der pU keine Einstufung vor, da er diesen nur ergänzend darstellt.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	7,2–9,0 % vs. 7,5–10,4 % ^c RR: 0,90 [0,62; 1,31]; p = 0,587	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
globale Heilung (primäre Analyse)	55,2–61,8 % vs. 46,9–48,5 % ^c RR: 1,23 [1,10; 1,37]; p < 0,001 RR: 0,81 [0,73; 0,91] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich ^e
Wiederauftreten der CDI (primäre Analyse)	19,4–22,6 % vs. 30,6–34,6 % ^c RR: 0,64 [0,53; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Schmerz	keine relevanten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CDI-bezogene Hospitalisierungen	keine relevanten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–0,3 % vs. 0 % ^c RR: – ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Die Ableitung ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts globale Heilung (KI_o > 0,90), für den das Ausmaß nicht mehr als geringfügig wäre, und dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI (KI_o < 0,80), demzufolge das Ausmaß beträchtlich wäre.</p> <p>f: keine relevanten Daten verfügbar</p> <p>g: Vorliegende Auswertungen zu SUEs sind wegen Berücksichtigung von Ereignissen zum Wiederauftreten einer CDI nicht verwertbar. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann jedoch ein höherer / geringerer Schaden ausgeschlossen werden.</p> <p>h: nicht berechnet aufgrund zu weniger Ereignisse</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu Placebo + antibakterielle Therapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ gemeinsame Betrachtung von globaler Heilung und Wiederauftreten der CDI: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich 	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
spezifische UEs: negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs nicht auszuschließen	
CDI: Clostridium-difficile-Infektion, UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergibt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten + antibakterielle Therapie in der Prävention der CDI-Rekurrenz mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich. Ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs ist anhand der Daten nicht auszuschließen.

Zusammenfassend gibt es einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten bei der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rekurrenrisiko einer CDI.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Bezlotoxumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenrisiko einer CDI	beobachtendes Abwarten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CDI: Clostridium-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

MODIFY I

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive design study of the efficacy, safety, and tolerability of a single infusion of MK-3415 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004590-90.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive design study of the efficacy, safety, and tolerability of a single infusion of MK-3415 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY I): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004590-90/results>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive design study of the efficacy, safety, and tolerability of a single infusion of MK-3415 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (human monoclonal antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to C. difficile toxin A and toxin B) in patients receiving antibiotic therapy for C. difficile Infection (MODIFY I): study MK-3415A-001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive design study of the efficacy, safety, and tolerability of a single infusion of MK-3415 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MODIFY I): study MK-3415A-001; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive design study of the efficacy, safety, and tolerability of a single infusion of MK-3415 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (human monoclonal antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to C. difficile toxin A and toxin B) in patients receiving antibiotic therapy for C. difficile Infection (MODIFY I): study MK-3415A-001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive design study of the efficacy, safety, and tolerability of a single infusion of MK-3415 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY I): Ergebnisbericht [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 05.06.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672933-1-0-55531B-20170320163525.pdf>.

Merck Sharp & Dohme. A study of MK-3415, MK-6072, and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MK-3415A-001) (MODIFY I): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.03.2017 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241552>.

Merck Sharp & Dohme. A study of MK-3415, MK-6072, and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MK-3415A-001) (MODIFY I): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.03.2017 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01241552>.

MODIFY II

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of a single infusion of MK-6072 (human monoclonal antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to C. difficile toxin A and B) in patients receiving antibiotic therapy for C. difficile infection (MODIFY II): study MK-3415A-002; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of a single infusion of MK-6072 (human monoclonal antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to C. difficile toxin A and B) in patients receiving antibiotic therapy for C. difficile Infection (MODIFY II): Ergebnisbericht [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 05.06.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672933-1-0-0C69AC-20170320165835.pdf>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of a single infusion of MK-6072 (human monoclonal antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MODIFY II) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of a single infusion of MK-6072 (human monoclonal antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MODIFY II): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004994-94/results>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of a single infusion of MK-6072 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MODIFY II): study MK-3415A-002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of a single infusion of MK-6072 (human monoclonal antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (human monoclonal antibodies to Clostridium difficile toxin A and B) in patients receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY II): study MK-3415A-002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A study of MK-6072 and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MK-3415A-002) (MODIFY II): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2018 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513239>.

Merck Sharp & Dohme. A study of MK-6072 and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MK-3415A-002) (MODIFY II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2018 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01513239>.

Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr MB, Yoshinari T. The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection (CDI) in Japanese patients. J Infect Chemother 2018; 24(2): 123-129.

MODIFY I + MODIFY II

Merck Sharp & Dohme. Bezlotoxumab: integrated analysis of efficacy [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. Bezlotoxumab: integrated analysis of safety [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. Health technology assessment (HTA) report: additional supportive analyses; baseline characteristics in high risk patients [unveröffentlicht]. 2018.

Prabhu VS, Cornely OA, Golan Y, Dubberke ER, Heimann SM, Hanson ME et al. Thirty-day readmissions in hospitalized patients who received bezlotoxumab with antibacterial drug treatment for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2017; 65(7): 1218-1221.

Prabhu VS, Dubberke ER, Dorr MB, Elbasha E, Cossrow N, Jiang Y et al. Cost-effectiveness of bezlotoxumab compared with placebo for the prevention of recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2018; 66(3): 355-362.

Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2017; 376(4): 305-317.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU folgt dem G-BA und benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei seinen Ausführungen zur Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zitiert der pU die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, aus der hervorgeht, dass unter dem beobachtenden Abwarten die Nichtdurchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patienten zu verstehen ist, die im Rahmen einer klinischen Studie über ein Placebo-Design operationalisierbar ist.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Es wird dabei überprüft, inwieweit in den relevanten Studien das beobachtende Abwarten umgesetzt wurde.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Bezlotoxumab in der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI darzulegen. Der pU konkretisiert seine Fragestellung mit Blick auf die Population, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp und benennt weiterhin Ein- und Ausschlusskriterien. Den vom pU vorgenommenen Konkretisierungen der Fragestellung, sowie der Ein- und Ausschlusskriterien wird nicht an allen Stellen gefolgt. Einzelne besonders relevante Aspekte werden nachfolgend kommentiert.

Patientenpopulation

Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz

Im Hinblick auf eine Definition der Hochrisiko-Patienten erläutert der pU, dass dies im Rahmen der Zulassung von Bezlotoxumab erörtert wurde [3,13], wonach als Hochrisiko-Patienten diejenigen Patientinnen und Patienten angesehen werden, bei denen mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Alter ≥ 65 Jahre, Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten, immunsupprimiert (basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte[n]), schwere CDI, infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244), infiziert mit Ribotyp 027.

Eine einheitliche Definition von Hochrisikofaktoren und dementsprechend Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten existiert nicht. Vielmehr wird aus der Literatur ersichtlich, dass die Risikobewertung für die Rekurrenz einer CDI patientenindividuell unter Berücksichtigung unterschiedlicher Faktoren erfolgen sollte (siehe Abschnitt 2.3.2). Dementsprechend wird dem pU bei dem Vorgehen, nur solche Studien einzuschließen, deren Patientenpopulation der oben genannten Definition entspricht, nicht gefolgt. Im Rahmen der Studienrelevanz muss die Definition der Hochrisikogruppe geprüft werden. Im Übrigen erläutert der pU selbst in anderen Abschnitten des Dossiers, dass die Fachinformation nur die wichtigsten und nicht alle möglichen Faktoren für ein hohes Rekurrenzzisiko wiedergibt.

Standard-Antibiotikatherapie

In der Konkretisierung der Fragestellung, sowie in den Einschlusskriterien verweist der pU auf die Fachinformation zu Bezlotoxumab [3], gemäß derer Bezlotoxumab während einer antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden muss. Im Hinblick auf die antibakterielle Therapie gibt der pU in seinen Einschlusskriterien an, nur solche Studien einzuschließen, in denen Patientinnen und Patienten eine Standard-Antibiotikatherapie in Form von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin erhalten haben. Dies begründet der pU damit, dass aus seiner Sicht keine weiteren Therapieregime nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis als Standard-Antibiotikatherapie bei CDI angesehen werden können.

Dem pU wird insofern gefolgt, als dass aktuelle deutsche Leitlinien [8] die vom pU genannten Antibiotika empfehlen. Der Einschränkung in den Einschlusskriterien der Patientenpopulation hinsichtlich der Standard-Antibiotikatherapie auf Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin wird jedoch nicht gefolgt, da gemäß Fachinformation von Bezlotoxumab keine spezifische antibakterielle Therapie genannt wird. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus jedoch keine Konsequenz, da durch diese Einschränkung vom pU keine Studien ausgeschlossen wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er zitiert dabei aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA, dass darunter die Nichtdurchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten verstanden wird. Weiter führt der pU aus, dass die Placebo-Gabe als ausreichende Operationalisierung des beobachtenden Abwartens in einer relevanten klinischen Studie anzusehen ist und dass daher nur Studien eingeschlossen wurden, bei denen die Patientinnen und Patienten zumindest in einem Studienarm mit Placebo untersucht wurden.

Der Einschränkung des pU auf ausschließlich placebokontrollierte Studien wird nicht gefolgt. Zum einen wurde nicht die Placebo-Gabe, sondern beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA festgelegt. Zum anderen sind auch andere Studiendesigns (ohne Placebogabe) für die Beantwortung der Fragestellung möglich. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus jedoch keine Konsequenz, da durch diese Einschränkung

vom pU keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden. Die Umsetzung des beobachtenden Abwartens über die Placebogabe wird im Rahmen der Studienrelevanz geprüft.

Mindestdauer der Studien

In seinen Einschlusskriterien macht der pU keine Angaben zu einer Mindestdauer der einzuschließenden Studien. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird eine Dauer von 10 Wochen als Mindestdauer festgelegt. Diese setzt sich zusammen aus einer etwa 2-wöchigen Behandlungsphase mit einer antibakteriellen Therapie gegen die CDI und einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase: Gemäß Fachinformation soll Bezlotoxumab bereits während der antibakteriellen Behandlungsphase verabreicht werden. Nach erfolgreichem Abschluss der Behandlung ist eine mindestens 8-wöchige Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten zur Rezidivfeststellung erforderlich.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und bezieht sich im Wesentlichen auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, bei der Bewertung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart zu folgen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an die Studienpopulation der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien MODIFY I und MODIFY II anhand einer Reihe demografischer Angaben und Baselinewerte

darzustellen. Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Population weitgehend ausreichend. Weiterhin wären jedoch noch Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern relevant.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen der Studien MODIFY I und MODIFY II. Da der pU Metaanalysen ausschließlich für die Gesamtpopulation gerechnet hat, für die Bewertung jedoch eine Teilpopulation relevant ist, wird die Methodik nicht kommentiert.

In der relevanten Population der Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko werden eigene Metaanalysen gerechnet. Für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie die ergänzend dargestellten Endpunkte klinische Heilung und Wiederauftreten der Diarrhö werden die Effektschätzungen des pU aus den stratifizierten Analysen aus den Studien MODIFY I und MODIFY II herangezogen. Die Metaanalyse erfolgt mit einem Modell mit festem Effekt mit der inversen Varianz-Methode. Für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI werden Metaanalysen anhand der geschätzten Ereignisraten mit einem Modell mit festem Effekt mit der Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI, globale Heilung und klinische Heilung. Die Analysen beziehen sich auf die Gesamtpopulation und werden daher nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung liegen für die relevante Teilpopulation ausschließlich Ergebnisse der Subgruppenanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten mit wiederaufgetretener Diarrhö aber ohne Stuhltest auf *Clostridium difficile* als global geheilt eingestuft wurden. Diese Annahme ist im Kontext der vorliegenden Indikation (CDI) nicht plausibel. Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher nicht betrachtet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Hierbei wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab in der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko umfasst die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II, in denen erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden primären oder rekurrenten CDI-Episode eingeschlossen wurden. In beiden Studien wurde Bezlotoxumab mit Placebo, jeweils im Rahmen einer Standard-Antibiotikatherapie, verglichen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studien für die vorliegende Fragestellung wird gefolgt. Einzelne Aspekte der Relevanz der beiden Studien werden in Abschnitt 2.3.2 kommentiert.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Das Studiendesign der beiden Studien MODIFY I und MODIFY II ist weitgehend hinreichend beschrieben. Der pU macht jedoch keine Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) in den beiden Studien. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Aspekt im Rahmen der Prüfung der Studienrelevanz adressiert (siehe Abschnitt 2.3.2).

Population

Der Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab in der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko umfasst die Studien MODIFY I und MODIFY II, in denen erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden primären oder rekurrenten CDI-Episode eingeschlossen wurden. Die Einschlusskriterien der Studien waren nicht auf eine Patientengruppe mit einem bestimmten Rekurrenzzisiko eingeschränkt.

Der pU führt seine Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulationen der Studien durch. Dies begründet der pU wie folgt.

Zunächst identifiziert der pU aus dem Zulassungsprozess heraus [3,13] Risikofaktoren für ein hohes Rezurrenzzisiko (Alter \geq 65 Jahre, Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten, immunsupprimiert, schwere CDI, infiziert mit hypervirulentem Stamm [Ribotyp 027, 078 oder 244], sowie infiziert mit Ribotyp 027). Insgesamt wiesen 73 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den relevanten Therapiearmen beider Studien mindestens einen der genannten Faktoren auf. Der pU führt jedoch weiter aus, dass die genannten Faktoren nur die wichtigsten, nicht aber alle möglichen Faktoren für ein hohes Rezurrenzzisiko wiedergeben. Es könne somit nicht ausgeschlossen werden, dass bei noch weiteren Patientinnen und Patienten in den Studien ein hohes Rezurrenzzisiko vorliegt. Der pU schließt daraus, dass damit das Kriterium, dass 80 % der Teilnehmenden in den Studien den Einschlusskriterien entsprechen mussten, als erfüllt anzusehen sei.

Darüber hinaus führt der pU an, dass Subgruppenanalysen nach Rezurrenzzisiko keine Hinweise auf deutlich abweichende Effekte ergeben hätten. Basierend auf seinen Überlegungen argumentiert der pU, dass dementsprechend die Ableitung des Zusatznutzens auf Grundlage der Gesamtpopulation erfolge.

Dem Vorgehen und der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Zwar ist es richtig, dass die genannten Faktoren nicht alle möglichen wiedergeben. Vielmehr erfolgt die Einschätzung des Rezurrenzzisikos patientenindividuell. Die genannten Faktoren wurden jedoch während der Zulassung auf Basis der Studiendaten identifiziert und deren Untersuchung a priori in Form der Subgruppenanalysen geplant.

Zudem ist aus den Ergebnissen der vom pU selbst vorgelegten Subgruppenanalysen nach Rezurrenzzisiko (hoch vs. niedrig, siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) ersichtlich, dass sich die Effekte für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI — entgegen der Einschätzung des pU — deutlich unterscheiden. Die Argumentation des pU basiert nur auf dem p-Wert. Diese alleinige Betrachtung des p-Werts ist für die Fragestellung, welche Population relevant ist, nicht ausreichend.

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 globale Heilung nach Rezurrenzrisiko (niedrig/hoch)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

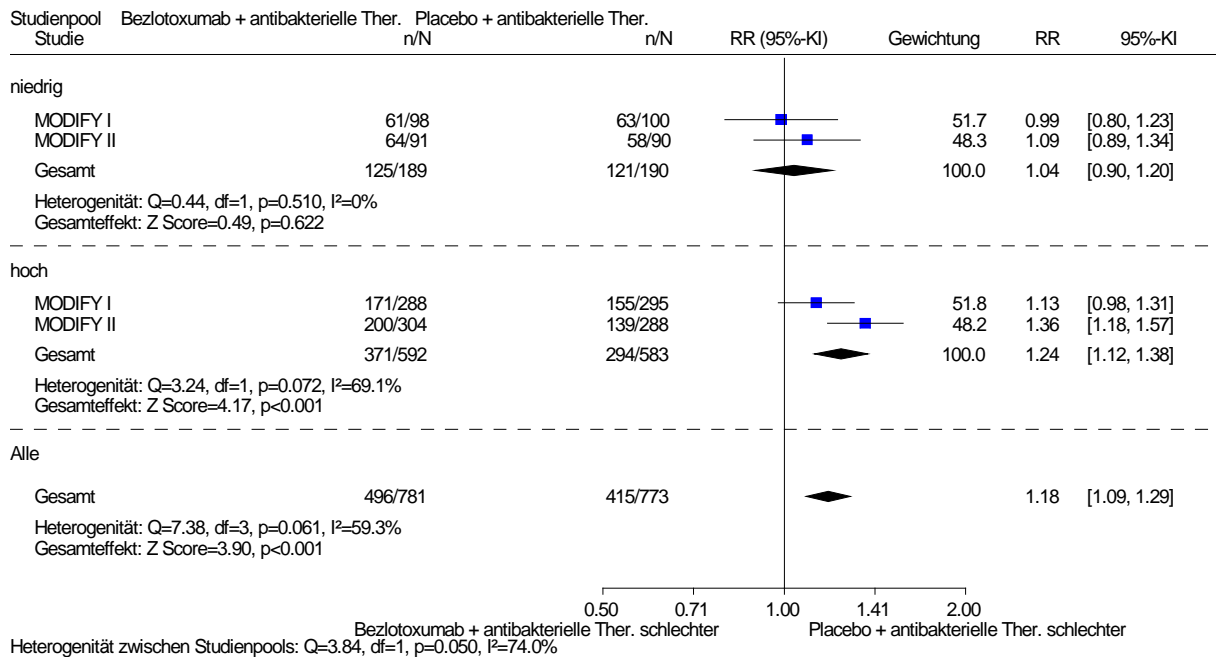


Abbildung 1: Subgruppenanalyse in Bezug auf das Rezurrenzrisiko für den Endpunkt globale Heilung. Daten basieren auf der Analyse des pU.

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 Wiederauftreten der CDI nach Rezurrenzrisiko (niedrig/hoch)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

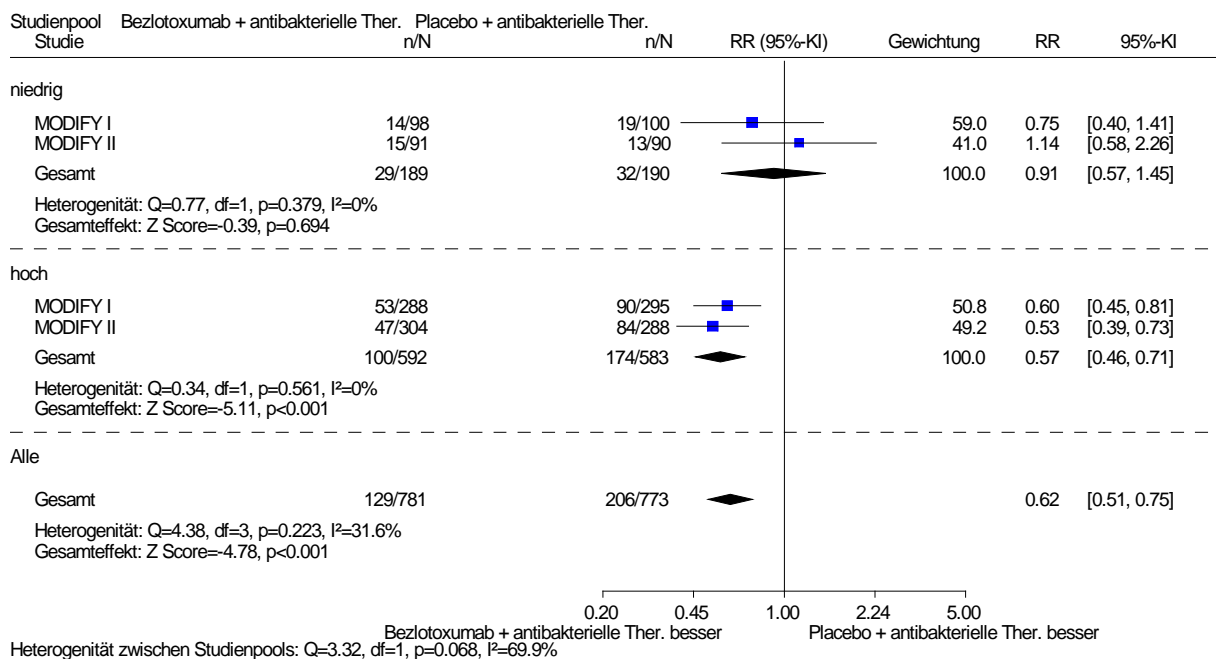


Abbildung 2: Subgruppenanalyse in Bezug auf das Rezurrenzrisiko für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI. Daten basieren auf der Analyse des pU.

Zusammenfassend wird dem Vorgehen des pU, die Gesamtpopulation heranzuziehen, nicht gefolgt und stattdessen für die vorliegende Nutzenbewertung die relevante Teilpopulation herangezogen, die der pU im Dossier in Form der Subgruppenanalyse von Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezurrenzrisiko darstellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Weiter führt der pU an, dass die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie entsprechen würde und verweist auf entsprechende Registerdaten [16-19]. Abschließend gibt der pU an, dass sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland gezeigt hätte.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Insbesondere thematisiert der pU nicht, ob die Auswahl der in den Studien zur Verfügung stehenden Antibiotika-Therapien wie in den Leitlinien angegeben, in Abhängigkeit von der Schwere bzw. der Prognose des Krankheitsbildes erfolgte. Auch diskutiert der pU nicht die Dauer der antibakteriellen Therapie in den Studien. Zudem adressiert der pU mögliche Maßnahmen zur Infektionsprävention nicht, worunter beispielsweise die deutsche S2k-Leitlinie zur Behandlung gastrointestinaler Infektionen sowohl Kontaktisolation als auch bestimmte Hygienemaßnahmen aufführt [8]. In den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II wurden Maßnahmen zur Infektionsprävention nicht beschrieben.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Der pU schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien MODIFY I und MODIFY II als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Da der pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte für die Gesamtpopulation bewertet hat, wird im Folgenden das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezurrenzrisiko bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs wird mit niedrig bewertet.

Bei den Endpunkten globale Heilung und Wiederauftreten der CDI werden vom pU alle Patientinnen und Patienten, für die nach dem Wiederauftreten der Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorlag, als global geheilt betrachtet. Die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest betrug, über beide Studien gepoolt, in der Gesamtpopulation 5,5 % im Bezlotoxumab-Arm und 3,4 % im Placeboarm. Bezogen auf die Fälle, in denen ein Wiederauftreten der Diarrhö vorlag, betrug die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest 20,2 % im Bezlotoxumab-Arm und 9,0 % im Placeboarm.

Die Annahme des pU, dass es sich bei allen Teilnehmenden ohne Stuhltest um global geheilte Patientinnen und Patienten handelt, ist im Kontext der vorliegenden Indikation nicht plausibel. Zudem sind die Analysen des pU für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI aufgrund des Unterschieds im Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest zugunsten von Bezlotoxumab verzerrt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden eigene Berechnungen durchgeführt, in denen die Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest anteilmäßig als global geheilt berücksichtigt werden (primäre Analyse, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 und Anhang C). In der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko sind jedoch die Anteile an fehlenden Stuhltests auf *Clostridium difficile* nicht bekannt. Für die Berechnungen werden deswegen 2 Annahmen getroffen. Erstens, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Stuhltests in der relevanten Teilpopulation ist die gleiche wie in der Gesamtpopulation, d. h. ist unabhängig vom Rezurrenzzisiko. Die 2. Annahme ist, dass ein fehlender Stuhltest auf *Clostridium difficile* unabhängig vom Ergebnis selbst ist. Unter diesen Annahmen können die fehlenden Stuhltests in der Gesamtpopulation anteilmäßig zu den Ereignissen Wiederauftreten der CDI und globale Heilung in der relevanten Teilpopulation zugeordnet werden. Für diese Analysen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da die Annahmen nicht überprüfbar sind. Sie sind jedoch im Gegensatz zu den Analysen des pU inhaltlich sinnvoll.

Zur Überprüfung der Robustheit der primären Analysen werden für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung zusätzliche Analysen durchgeführt (sekundäre Analysen). Diesen Analysen liegt die Annahme zugrunde, dass alle Patientinnen und Patienten, für die kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorlag, der Gruppe mit Wiederauftreten der CDI zugeordnet werden. Ergibt die primäre Analyse für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung einen statistisch signifikanten Unterschied und wird dieser nach der Überprüfung durch die sekundäre Analyse bestätigt, so wird für die beiden Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Abstufung der Aussagesicherheit vorgenommen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt SUEs wird nicht bewertet, da keine verwertbaren Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die Endpunkte Schmerz und CDI-bezogene Hospitalisierungen liegen keine relevanten Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), sodass auch für diese beiden Endpunkte das Verzerrungspotenzial nicht bewertet

wird. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien nicht erhoben.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

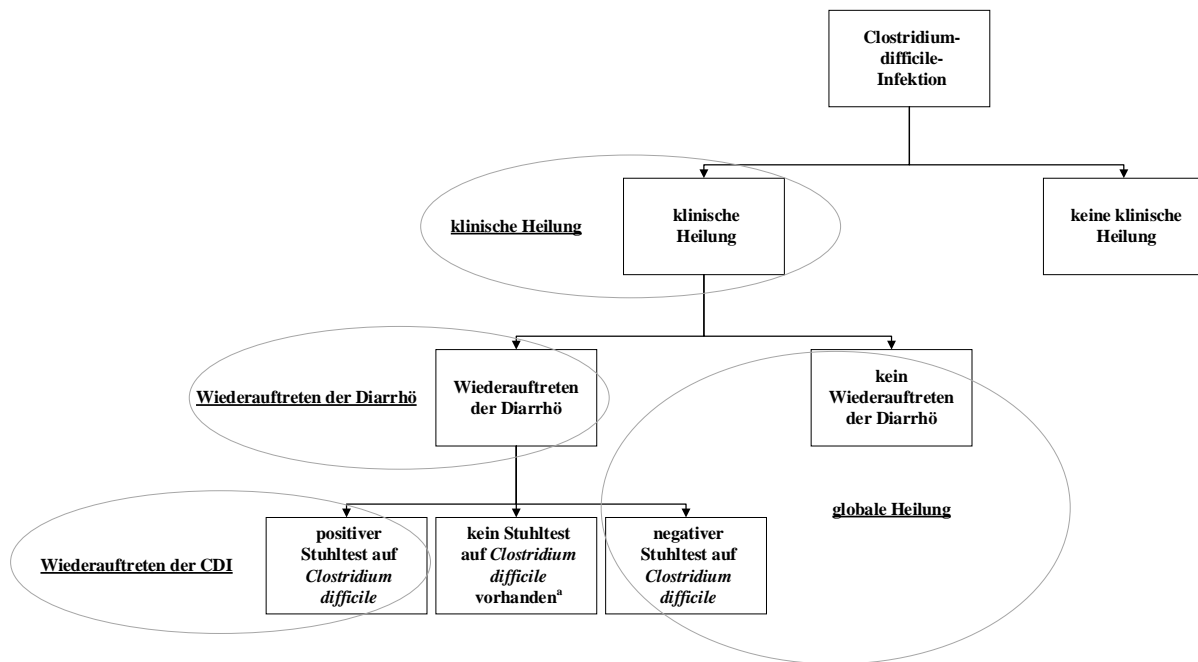
Für die relevante Teilpopulation liegen Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Morbidität

In den Studien MODIFY I und MODIFY II wurde eine Reihe von Morbiditätsendpunkten erhoben, die aufgrund ihrer Zusammensetzung inhaltlich sehr eng mit einander verbunden sind. Diese Endpunkte umfassen klinische Heilung, Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung. Nachfolgend werden diese Endpunkte aufgrund des engen Zusammenhangs näher betrachtet. Anschließend werden weitere vom pU im Dossier vorgelegte Endpunkte zu Morbidität kommentiert.

- klinische Heilung, Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung

Abbildung 3 zeigt schematisch die Endpunktkaskade und den Zusammenhang der Endpunkte klinische Heilung, Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung.



a: In den Analysen des pU werden alle Patientinnen und Patienten, für die nach erneutem Auftreten der Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt, dem Endpunkt globale Heilung zugeordnet. In den eigenen Analysen hingegen werden diese Patientinnen und Patienten anteilig dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI und globale Heilung zugeordnet (siehe Abschnitte 2.7.2.4.3 und Anhang C).

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Zusammenhangs der Endpunkte klinische Heilung, Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung

- klinische Heilung: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Über den Endpunkt klinische Heilung wurde in den Studien MODIFY I und MODIFY II am Ende der Behandlungsphase mit Standard-Antibiotikatherapie untersucht, ob die Patientinnen und Patienten nach der Therapie der initiale CDI-Episode als geheilt galten. Die Einstufung als klinisch geheilt erfolgte, wenn die Dauer der Standard-Antibiotikatherapie ein 14-tägiges Behandlungsregime (maximal 16 Kalendertage) nicht überschritten hatte und keine Diarrhö (≤ 2 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) an 2 Tagen im Anschluss an die abgeschlossene Standard-Antibiotikatherapie beobachtet worden war. Als ungeformte Stuhlgänge waren solche definiert, die Typ 5, 6 oder 7 der Bristol-Stuhlformen-Skala entsprechen. Die Anzahl ungeformter Stuhlgänge pro Tag wurde von den Patientinnen und Patienten selbst erfasst und in einem Stuhltagebuch dokumentiert.

Der pU sieht den Endpunkt klinische Heilung als nicht patientenrelevant an, da dieser nur eine Aussage zur Wirksamkeit der Arzneimittel macht, die in der Behandlung der akuten CDI-Episode eingesetzt werden, und nicht zu der Wirksamkeit von Bezlotoxumab, welches zur Prävention einer rekurrenten CDI-Episode zugelassen ist.

Der pU stellt den Endpunkt klinische Heilung jedoch ergänzend dar, da dieser Endpunkt aus seiner Sicht wichtige Informationen zur Interpretation der Ergebnisse zu Bezlotoxumab,

insbesondere in Bezug auf die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und Wiederauftreten der Diarrhö liefert. Dies ist dadurch bedingt, dass Patientinnen und Patienten nur dann als Ereignis für einen dieser beiden Endpunkte gewertet werden, wenn sie zunächst als klinisch geheilt bewertet worden waren. Somit können deutliche Unterschiede in der Rate der Patientinnen und Patienten mit klinischer Heilung einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung der beiden genannten Endpunkte haben, dessen Richtung und Ausmaß durch die gesonderte Analyse der klinischen Heilung einschätzbar wird. Weiterhin führt der pU an, dass nur durch die Auswertung der klinischen Heilung ein möglicher Einfluss von Bezlotoxumab auf den Erfolg der Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der akuten Episode ausgeschlossen werden könne.

Die Bedeutung des Endpunkts klinische Heilung für die vorliegende Nutzenbewertung wird analog zum pU beurteilt. Bedingt durch die Tatsache, dass Bezlotoxumab parallel zur Behandlung der initialen CDI-Episode verabreicht wird, ist ein Einfluss von Bezlotoxumab auf die klinische Heilung der initialen CDI-Episode möglich. Für die Interpretation der Ergebnisse der weiteren, auf klinischer Heilung aufbauenden Morbiditätsendpunkte ist daher eine ergänzende Betrachtung des Endpunktes klinische Heilung notwendig.

Für die relevante Teilpopulation liegen für den Endpunkt klinische Heilung Analysen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis (entsprechend der obigen Definition für die klinische Heilung) vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. In den Studienunterlagen finden sich zudem Sensitivitätsanalysen über die Variation des maximalen Zeitraums, in dem die klinische Heilung erreicht sein musste. Hierbei ist unter anderem die klinische Heilung per Definition nicht auf einen bestimmten Zeitraum beschränkt, in dem die Standard-Antibiotikatherapie abgeschlossen sein musste. Im Hinblick auf die Definition der klinischen Heilung wäre diese Sensitivitätsanalyse zu präferieren: Das Festlegen eines engen Zeitrahmens, in dem die Antibiotikatherapie abgeschlossen sein muss, um als klinisch geheilt eingestuft zu werden, erscheint nicht adäquat. Durch dieses Vorgehen werden Patientinnen und Patienten aus den Analysen für die weiteren Morbiditätsendpunkte ausgeschlossen, die eine klinische Heilung außerhalb des erlaubten Zeitraums erreicht haben.

In der vorliegenden Datensituation ist es jedoch vertretbar, die Analyse basierend auf der primären Definition des Zeitraums für die klinische Heilung für den Endpunkt klinische Heilung selbst sowie darauf aufbauend für die Endpunkte Wiederauftreten der Diarrhö, Wiederauftreten der CDI und globale Heilung heranzuziehen. Aus den Daten zur Gesamtpopulation geht hervor, dass über die Nichtberücksichtigung der Dauer der Standard-Antibiotikatherapie zusätzlich 7,5 % (MODIFY I) bzw. 5,3 % (MODIFY II) der Patientinnen und Patienten im Bezlotoxumab-Arm und 5,6 % (MODIFY I) bzw. 6,1 % (MODIFY II) der Patientinnen und Patienten im Placeboarm als klinisch geheilt gewertet werden. Die Effektschätzung für den Endpunkt klinische Heilung in der Gesamtpopulation ändert sich dadurch aber nur minimal (siehe Tabellen 4-52 und 4-54 in Modul 4 A). Bei dieser Datenlage wird daher nicht davon ausgegangen, dass das Vorliegen der Sensitivitätsanalyse für die relevante Teilpopulation das Ergebnis für die Morbiditätsendpunkte relevant ändern würde.

- Wiederauftreten der Diarrhö: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

In den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II war der Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö definiert über ein erneutes Auftreten einer Diarrhö (≥ 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden), vorausgesetzt die Patientinnen und Patienten hatten zuvor eine klinische Heilung (siehe Definition für klinische Heilung oben) erreicht. Die Patientinnen und Patienten waren angewiesen, das Studienpersonal zu kontaktieren, sobald sie nach Abklingen der initialen Diarrhö, definiert über ≤ 2 ungeformte Stuhlgänge / Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, erneut ungeformte Stuhlgänge aufwiesen. Für jede erneut aufgetretene Diarrhö sollte eine Stuhlprobe der Patientinnen und Patienten auf toxisches *Clostridium difficile* getestet werden. Der Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö berücksichtigt dabei alle aufgetretenen Diarrhöen ungeachtet des Testergebnisses der Stuhlprobe auf *Clostridium difficile*. Patientinnen und Patienten, die entsprechend der Definition der klinischen Heilung als nicht klinisch geheilt gewertet worden waren, wurden vom pU für den Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö so gewertet, als ob sie kein Wiederauftreten der Diarrhö hätten.

Diarrhö stellt ein leitendes Symptom einer CDI dar und ist zunächst patientenrelevant. Für die vorliegende Fragestellung der Prävention einer CDI sind primär CDI-assoziierte Diarrhöen relevant. Diese wurden in den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II über den Endpunkt Wiederauftreten der CDI erfasst (siehe nachfolgenden Textabschnitt). Der Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö wird jedoch ergänzend dargestellt. Dessen ungeachtet ist zu erwähnen, dass sich auch beim Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö eine statistisch signifikante Effektschätzung zugunsten von Bezlotoxumab zeigt, welche auf dem beobachteten Effekt im Endpunkt Wiederauftreten der CDI beruht. Daraus ist zu schließen, dass es sich bei dem Vorteil im Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö nicht um einen zusätzlichen Vorteil von Bezlotoxumab im Sinne der Vermeidung von Diarrhöen jeglicher Ursache handelt (für Ergebnisse siehe Abschnitt 2.4.3).

- Wiederauftreten der CDI: eingeschlossen

In den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II war der Endpunkt Wiederauftreten der CDI definiert über ein erneutes Auftreten einer Diarrhö (≥ 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) in Verbindung mit einem positiven Stuhltest auf toxisches *Clostridium difficile*, vorausgesetzt die Patientinnen und Patienten hatten zuvor eine klinische Heilung (siehe Definition für klinische Heilung oben) erreicht (siehe Abbildung 3). Patientinnen und Patienten, die entsprechend der Definition der klinischen Heilung als nicht klinisch geheilt gewertet worden waren, wurden für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI so gewertet, als ob sie kein Wiederauftreten der CDI hätten.

Die Verhinderung einer erneuten Episode der CDI, die über den Endpunkt Wiederauftreten der CDI gemessen wird, stellt in der zu bewertenden Indikation das zentrale Behandlungsziel dar und ist patientenrelevant.

Der Endpunkt Wiederauftreten der CDI hat jedoch aufgrund der Tatsache, dass Bezlotoxumab im Rahmen der antibakteriellen Therapie gegeben wird, methodische Schwächen. Dieser Endpunkt wird nur bei derjenigen Teilpopulation erhoben, bei der eine klinische Heilung erzielt wurde. Die Interpretation der Ergebnisse für diesen Endpunkt hängt damit sehr stark vom Ergebnis zur klinischen Heilung ab. Deutliche Unterschiede in der Rate der Patientinnen und Patienten mit klinischer Heilung können die Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI erschweren. Sollte Bezlotoxumab beispielsweise einen negativen Einfluss auf die klinische Heilung haben, wird das Risiko für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI verringert und führt damit zu einem besseren Ergebnis für diesen Endpunkt. Eine Voraussetzung für eine sichere Interpretation dieses Endpunktes wäre daher, dass Bezlotoxumab keinen Einfluss auf das Ergebnis der antibakteriellen Therapie, d. h. auf den Endpunkt klinische Heilung, hat.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird wegen der beschriebenen Problematik zum einen zusätzlich der Endpunkt globale Heilung eingeschlossen, der im Gegensatz zum Endpunkt Wiederauftreten der CDI methodische Vorteile hat (siehe nachfolgenden Textabschnitt). Zudem wird ergänzend der Endpunkt klinische Heilung dargestellt.

- globale Heilung: eingeschlossen

Bei dem Endpunkt globale Heilung handelt es sich um eine sequenzielle Auswertung der Endpunkte klinische Heilung und dem Gegenereignis zum Endpunkt Wiederauftreten der CDI. Für diesen Endpunkt werden diejenigen Patientinnen und Patienten als ein Ereignis gewertet, die eine klinische Heilung und im weiteren Verlauf keine erneute Diarrhö hatten, sowie Patientinnen und Patienten, die zwar eine klinische Heilung hatten, aber im weiteren Verlauf eine erneute Diarrhö aufwiesen, diese jedoch nicht mit einem positiven Stuhltest auf *Clostridium difficile* assoziiert war (siehe Abbildung 3).

Der pU legt dar, dass es bei dem Endpunkt globale Heilung zu einer Vermischung der beiden Fragestellungen Behandlung und Prävention käme, sodass dieser Endpunkt aus seiner Sicht als nicht patientenrelevant im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab anzusehen ist. Der pU stellt diesen Endpunkt jedoch ergänzend dar, da er wie der Endpunkt klinische Heilung hilfreiche Zusatzinformationen zur Interpretation der Ergebnisse von Bezlotoxumab im Hinblick auf die Frage liefere, ob die Behandlung der initialen Episode durch die Anwendung von Bezlotoxumab negativ beeinflusst wird.

Der Endpunkt globale Heilung wird in der Nutzenbewertung abweichend vom pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen. Bedingt durch die Tatsache, dass Bezlotoxumab bereits während der antibakteriellen Therapie der initialen CDI-Episode verabreicht werden muss, ist im Hinblick auf die Patientenrelevanz zunächst der gesamte Zeitraum von der Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtung und damit eigentlich sowohl die Fragestellung der Prävention als auch der Behandlung für Patientinnen und Patienten relevant, selbst wenn das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab die Behandlung nicht einschließt. Die Notwendigkeit des Einschlusses des Endpunktes ergibt sich

aber zusätzlich daraus, dass der Endpunkt globale Heilung im Gegensatz zum Endpunkt Wiederauftreten der CDI methodische Vorteile hat. Dies wird nachfolgend erläutert.

Da Bezlotoxumab parallel zur Behandlung der initialen CDI-Episode verabreicht wird, ist ein Einfluss von Bezlotoxumab auf die klinische Heilung der initialen CDI-Episode denkbar. Im Gegensatz zum Endpunkt Wiederauftreten der CDI wird dieser mögliche Einfluss durch den Endpunkt globale Heilung im Ergebnis in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Verringert sich beispielsweise der Anteil der Patientinnen und Patienten mit klinischer Heilung durch die Gabe von Bezlotoxumab, so verringert sich folglich auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit globaler Heilung. Im Gegensatz dazu würde eine Verringerung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit klinischer Heilung das Risiko für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI verringern und somit zu einem besseren Ergebnis für diesen Endpunkt führen. Methodisch gesehen ist somit der Endpunkt globale Heilung dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI vorzuziehen.

Umgang mit fehlendem Stuhltest auf Clostridium difficile nach einem Wiederauftreten der Diarrhö bei den Endpunkten Wiederauftreten der CDI und globale Heilung

Für die relevante Teilpopulation liegen für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung Analysen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. In diesen Analysen werden vom pU alle Patientinnen und Patienten, für die nach dem Wiederauftreten der Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorlag, als global geheilt gewertet. Die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest betrug, über beide Studien gepoolt, in der Gesamtpopulation 5,5 % im Bezlotoxumab-Arm und 3,4 % im Placeboarm. Bezogen auf die Fälle, in denen ein Wiederauftreten der Diarrhö vorlag, betrugen die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest 20,2 % im Bezlotoxumab-Arm und 9,0 % im Placeboarm. Die Annahme des pU, dass all diese Patientinnen und Patienten als global geheilt gewertet werden können, ist im Kontext der zu bewertenden Indikation nicht plausibel. Zudem sind die Analysen des pU aufgrund des Unterschieds im Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI zugunsten von Bezlotoxumab verzerrt. Folglich werden die Analysen des pU in der Bewertung nicht berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung werden eigene Berechnungen durchgeführt, in denen die Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest anteilig der Gruppe mit einem positiven Testergebnis (Wiederauftreten der CDI), sowie der Gruppe mit einem negativen Testergebnis (globale Heilung) zugeordnet werden. Da für die relevante Teilpopulation im Gegensatz zur Gesamtpopulation die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die nach erneuter Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorliegt, unbekannt ist, wird dieser anhand der Angaben zur Gesamtpopulation geschätzt (für Beschreibung der Berechnungen siehe Anhang C). Da die getroffenen Annahmen für die eigenen Berechnungen zwar plausibel, aber ebenfalls nicht überprüfbar sind, haben die Analysen ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Zur Überprüfung der Robustheit der primären Analysen werden daher für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung zusätzliche Analysen

durchgeführt (sekundäre Analysen). Diesen Analysen liegt die geänderte Annahme zugrunde, dass alle Patientinnen und Patienten, für die kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorlag, vollständig der Gruppe mit Wiederauftreten der CDI zugeordnet werden.

Ergibt die primäre Analyse für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung einen statistisch signifikanten Unterschied und wird dieser nach der Überprüfung durch die sekundäre Analyse bestätigt, so wird für die beiden Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Abstufung der Aussagesicherheit vorgenommen. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt jeweils auf Basis der primären Analysen.

- weitere Endpunkte zu Morbidität
 - Schmerz: eingeschlossen, jedoch keine relevanten Daten verfügbar

Schmerz stellt ein patientenrelevantes Symptom der CDI dar. Dennoch wird dieser Endpunkt aus den folgenden Gründen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

Die Erhebung des Endpunktes Schmerz war in den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II nicht geplant. Der Endpunkt wurde vom pU daher post hoc aus der Dokumentation der UEs berechnet. Der pU legt hierfür Analysen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE Schmerz bis Woche 4 vor, das er anhand einer Reihe von bevorzugten Begriffen (PTs) definiert. Diese PTs umfassen abdominale Beschwerden, abdominalen Druckschmerz, Abdominalschmerz, Dyspepsie, epigastrische Beschwerden, Proktalgie, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch und Übelkeit.

Der Endpunkt Schmerz umfasst in der Auswertung des pU nur die ersten 4 Wochen und bildet so nicht den gesamten relevanten Beobachtungszeitraum ab. Zudem ist es fraglich, dass das Symptom Schmerz angemessen über UEs abgebildet wird, da die UEs zur Erfassung der Symptomatik nicht ursprünglich erhoben wurden.

- Fieber: nicht eingeschlossen, da die vom pU vorgelegten Operationalisierungen nicht geeignet sind

Der pU legt für den Endpunkt Fieber 2 Operationalisierungen vor. Zum einen wertet der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten aus, die mindestens 1-mal in dem Zeitraum von Baseline bis Woche 12 eine erhöhte Körpertemperatur ($\geq 38,4^{\circ}\text{C}$) aufwiesen. Zum anderen wertet der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE aus der Reihe der nachfolgenden PTs bis Woche 4 aus: Fieber, Fluktuation der Körpertemperatur, Gefühl der Körpertemperaturänderung, Hitzewallung, Körpertemperatur erhöht, Rückfallfieber und Wärmegefühl.

Die vom pU gewählte Operationalisierung einer einmalig erhöhten Körpertemperatur schließt auch solche Veränderungen als Ereignis ein, die nicht zwingend mit einer Veränderung der fieberbezogenen Symptome verbunden sind (z. B. Änderung der Körpertemperatur von

38,3°C auf 38,4°C). Die vom pU post hoc durchgeführte Auswertung über UEs ist aufgrund der auf 4 Wochen verkürzten Beobachtungsdauer zum einen unvollständig, zum anderen weder ausreichend spezifisch (z. B. Einschluss von „Hitzewallung“) noch ausreichend sensitiv (kein Einschluss fieberspezifischer Symptome).

- CDI-bezogene Hospitalisierungen: eingeschlossen, jedoch keine relevanten Daten verfügbar

In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen als relevant gesehen, jedoch aus folgenden Gründen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

Eine Auswertung der CDI-bezogenen Hospitalisierungen war in den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II nicht prospektiv geplant. Für diesen Endpunkt legt der pU deswegen Post-hoc-Analysen auf Basis der SUEs bis Woche 12 vor. Als CDI-bezogene Hospitalisierungen seien hierbei für die Analysen stationäre Aufenthalte mit einer Minimaldauer von 1 Tag angesehen worden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Hospitalisierung am oder nach dem Tag der Infusion der Studienmedikation und am oder vor Tag 84 (Woche 12) und mit einer Entlassdiagnose, die einen der folgenden Wildcard-Begriffe enthält: „CDI“, „CLO“, „C DIF“, „C. DIF“, „C-DIF“, „C.-DIF“, „C, DIF“, „C,-DIF“, „C.D“, „CD“, aber nicht „ICD“, „CHLOSTRIDIUM“ und („MEMBRAN“ OR „MEMRAN“) AND „COLITIS“.
- Hospitalisierung nach Diagnose eines Wiederauftretens der CDI, wobei der Tag der Diagnose am oder nach dem Tag der Hospitalisierung und vor dem Entlassdatum oder innerhalb eines Zeitraums von 5 Tagen vor dem Hospitalisierungsdatum lag.

Auswertungen auf Basis der oben genannten Kriterien legt der pU getrennt für Strata der Patientinnen und Patienten vor, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite in ambulanter Behandlung waren, und für diejenigen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite in stationärer Behandlung waren. Eine gemeinsame Analyse über beide Strata würde laut pU zu einer Verzerrung des Endpunkts in einem der beiden Strata führen.

Der Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Zwar ist der Versuch des pU, CDI-bezogene Hospitalisierungen auf Basis der SUEs auszuwerten, naheliegend. Die Auswahl der vom pU post hoc gewählten Wildcard-Begriffe um die CDI-assoziierten Hospitalisierungen aus der Gesamtheit der SUE-assoziierten Hospitalisierungen zu identifizieren ist jedoch nicht nachvollziehbar. Es lässt sich kein Schema erkennen, nach welchem diese ausgewählt bzw. ermittelt wurden. Dadurch ist nicht sichergestellt, ob über die vorliegende Auswertung alle CDI-bedingten Hospitalisierungen erfasst wurden. Die anderen beiden Kriterien, die der pU anführt, erscheinen ebenfalls fraglich, da nur aufgrund einer zeitlichen Korrelation einer CDI-Rekurrenz und einer Hospitalisierung nicht auf den Grund der Hospitalisierung geschlossen werden kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den beiden Studien MODIFY I und MODIFY II wurden keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Ergebnisse vor

Der Endpunkt SUEs wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs (siehe Tabelle 21 in Anhang B) wird jedoch ersichtlich, dass bei der Erfassung der SUEs (insbesondere in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) Ereignisse miterhoben wurden, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind. So ist darunter z. B. der PT Clostridium-difficile-Infektion als eines der häufigen SUEs aufgeführt. Der Unterschied in der Gesamtrate der SUEs zwischen den Studienarmen (etwa 6 Prozentpunkte) ist höchstwahrscheinlich auf diese Ereignisse zurückzuführen. Die vorliegenden Auswertungen zu SUEs sind aus diesem Grund nicht verwertbar.

Auf Basis der vorliegenden Daten kann ein höherer oder geringerer Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUEs (ohne Miterfassung der Ereignisse zum Wiederauftreten der CDI) jedoch ausgeschlossen werden: Selbst unter der zuungunsten von Bezlotoxumab getroffenen Annahme, dass alle Ereignisse im Placeboarm auf die Rekurrenz der CDI zurückzuführen sind, während diese im Bezlotoxumab-Arm tatsächlich SUEs abbilden, ist ein höherer Schaden von Bezlotoxumab auszuschließen.

- schwere UEs: nicht eingeschlossen, da die vom pU vorgelegte Operationalisierung ungeeignet ist

Für den Endpunkt schwere UEs legt der pU eine Auswertung der vom Prüfarzt als „severe“ eingestuften Ereignisse vor. Der pU selbst gibt an, dass dies die eigentlich beabsichtigte Einstufung eines UE als „schwer“ gemäß CTCAE-Klassifikation nicht gewährleistet. Hierfür wäre eine Kombination der Symptomintensität und der Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten erforderlich. Dies ist jedoch aufgrund der Datenerhebung in den eingeschlossenen Studien post hoc nicht möglich.

- therapiebedingte UEs / SUEs: nicht eingeschlossen

Der pU gibt an, dass als therapiebedingte UEs all diejenigen UEs gewertet wurden, bei denen ein Zusammenhang zur Studienmedikation nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Die Einschätzung des Zusammenhangs zur Studienmedikation erfolgte durch den Prüfarzt.

Therapiebedingte UEs bzw. SUEs nach Einschätzung des Prüfarztes werden in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, da die Einstufung als therapiebedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

- Therapieabbrüche wegen UEs: eingeschlossen

Bei den Therapieabbrüchen handelt es sich um den Abbruch der Studienmedikation (Injektion von Bezlotoxumab oder Placebo).

- Kommentar zu den spezifischen UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine spezifischen UEs ausgewählt, ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs ist jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht auszuschließen. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Der pU liefert in Modul 5 eine Auflistung für die häufigsten UEs und SUEs auf Ebene von SOC und PT für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko. Diese Auflistung macht der pU auf aggregierter Ebene für beide Studien, entsprechende Angaben für die einzelnen Studien finden sich nicht. In der vorliegenden Datensituation erscheint eine Auswahl spezifischer UEs auch auf Basis dieser aggregierten Daten möglich, da für die häufigen UEs und SUEs in der Gesamtpopulation, für die Angaben zu einzelnen Studien zur Verfügung stehen, keine Heterogenität vorliegt.

Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen UEs und SUEs (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21 in Anhang B) geht jedoch hervor, dass unter den SOCs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen Symptome der CDI wie Abdominalschmerz oder Diarrhö bzw. CDI-Rezurrenz selbst mitaufgezeichnet wurden. Trotz der Erfassung von Ereignissen, die sich möglicherweise aus einer CDI-Rezurrenz ergeben, traten im Bezlotoxumab-Arm mehr Ereignisse in dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf als im Placeboarm. Dadurch ist ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs nicht auszuschließen. In dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich dieses Muster dagegen nicht. Aus dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden keine spezifischen UEs ausgewählt.

Die beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Für häufige UEs gibt der pU (für die Gesamtpopulation) an, weder auf Ebene der SOCs noch auf Ebene der PTs wesentliche Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen zu beobachten. Für die häufigen SUEs gibt der pU an, eine statistisch signifikante Reduktion auf Ebene der SOCs für das Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen im

Bezlotoxumab-Arm zu beobachten, für die SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen leitet er zudem einen geringeren Schaden von Bezlotoxumab ab. Die beschriebene Problematik der Miterfassung der Ereignisse, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind, berücksichtigt der pU jedoch nicht. Der vom pU angeführte Vorteil für SUEs von Bezlotoxumab in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergibt sich aus dem maßgeblich zugrunde liegenden PT Clostridium-difficile-Infektion, und somit aus dem eigentlichen Behandlungsziel von Bezlotoxumab, nämlich der Prävention einer CDI, und nicht jedoch aus der Vermeidung von schweren Nebenwirkungen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die im folgenden genannten Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Stratum der Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin), vom pU als Standard-Antibiotikatherapie zur Baseline-Visite bezeichnet
- Vorgeschichte mit CDI-Episoden innerhalb der vergangenen 6 Monate (ja, nein, unbekannt)
- Schwere der CDI zur Baseline-Visite (Zar-Punkteskala ≥ 2, < 2), vom pU als Krankheitsschwere (Zar-Score ≥ 2, Zar-Score < 2) bezeichnet
- Immunsuppression zur Baseline-Visite (ja, nein)

Abweichend vom pU wird für die Region folgende Aufteilung betrachtet: Afrika, Asien-Pazifik, Lateinamerika, Europa, Nordamerika. Der pU dagegen betrachtet die Aufteilung der geografischen Region nach WHO-Stratum (A, andere). Erklärend gibt der pU hierbei an, dass es sich um die Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung, ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit handele [20]. Stratum A umfasse Länder mit niedriger Kinder- und niedriger Erwachsenensterblichkeit und beinhalte u. a. auch Deutschland. Sowohl die Analyse des pU als auch die für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse im Hinblick auf die Region sind post hoc. Die für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse wird jedoch bereits im Studienbericht erwähnt und bildet zudem mögliche Ländereffekte spezifischer ab.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass die zur Nutzenbewertung von Bezlotoxumab herangezogenen MODIFY-Studien dem Evidenzgrad 1b entsprechen und endpunktübergreifend sowie endpunktbezogen (allerdings bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien) ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen. Die vom pU herangezogenen Endpunkte seien alle patientenrelevant. Zusätzlich gibt der pU an die Ergebnisse der Endpunkte globale Heilung und klinische Heilung ergänzend dargestellt zu haben, da sie wichtige Zusatzinformationen zur Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse von Bezlotoxumab beinhalten. Basierend auf diesen Angaben leitet der pU für die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II eine hohe Aussagekraft ab. Ausgehend von der hohen Aussagekraft der Studien und dem Umstand, dass die Ergebnisse der beiden Studien mithilfe einer Metaanalyse zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst wurden, gibt der pU an, dass grundsätzlich von einem Beleg für einen Zusatznutzen auszugehen ist.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Dem pU wird bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gefolgt. Auf Endpunktebene wird entgegen der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung als hoch erachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Da hierfür in der Nutzenbewertung sekundäre Analysen durchgeführt wurden, die die Robustheit der Ergebnisse für die Endpunkte Wiederauftreten der CDI und globale Heilung zeigen, kann dem pU folgend von einem Beleg für einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dies begründet der pU damit, dass die Anwendung von Bezlotoxumab zu einer großen Verbesserung bezüglich des Wiederauftretens der CDI, des Wiederauftretens der Diarrhö und der Rate der Re-Hospitalisierungen führt und somit den Patientinnen und Patienten eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ermögliche. Dem pU zufolge kommt hierzu noch eine Verringerung von Symptomen der Erkrankung in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, die sich aus der Verringerung von UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergibt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der relevanten Studienpopulation (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.4.1), sowie der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.3, 2.5.1 und 2.7.2.4.3).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

Das Krankheitsbild der CDI, ihre Diagnose und Behandlung sowie die CDI-Rekurrenz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Bezlotoxumab [3] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI. Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Fachinformation schränkt der pU die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die gleichzeitig eine antibakterielle Therapie gegen eine CDI erhalten. Jedoch beschränkt der pU die antibakterielle Therapie auf die Wirkstoffe Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin, wohingegen der Fachinformation keine Einschränkung auf diese Wirkstoffe zu entnehmen ist. Somit vernachlässigt der pU bei der Charakterisierung der Zielpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine von den oben aufgeführten Wirkstoffen abweichende antibakterielle Therapie gegen eine CDI erhalten. Zurzeit betrifft dies zumindest Patientinnen und Patienten, die Teicoplanin [9] als Alternativbehandlung bei einer CDI erhalten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, die Standard-Antibiotikatherapie sowie ein höheres Alter, das Vorliegen einer schweren CDI, ein immungeschwächter Zustand oder die Infektion mit besonders virulenten Clostridium-difficile-Stämmen erhöhten das Risiko einer CDI-Rekurrenz. Rekurrente CDI-Episoden stellen für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine hohe persönliche Belastung sowie eine Abnahme der Lebensqualität dar und gingen mit deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko einher. Auch lägen die Behandlungskosten bei CDI-Rekurrenz 4-fach so hoch wie die Kosten einer initialen CDI-Episode. Der pU leitet daraus einen hohen, ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Prävention der CDI-Rekurrenz ab, den Bezlotoxumab decken könne.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Stattdessen gibt der pU die über die Patientinnen und Patienten summierte Anzahl der Quartale an, in denen mindestens 1 CDI-Episode auftritt (nachfolgend kurz Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode genannt). Die methodische Herleitung des pU erfolgt über mehrere Schritte:

- 1) Der pU liefert zunächst für eine Stichprobe die für das Jahr 2015 ermittelte Anzahl der Quartale mit ambulanter oder stationärer Diagnose Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (Diagnosecode A04.7 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]). Die Grundlage hierzu stellt die Deutsche Forschungsdatenbank von arvato health analytics dar. Bei dieser Datenbank handelt es sich um eine Sammlung von Krankenkassenroutinedaten aus einer Stichprobe von etwa 3 Millionen GKV-Versicherten aus 6 Krankenkassen im Zeitraum von 2007 bis 2015. Laut pU ist die Stichprobe vergleichbar mit der GKV-Gesamtpopulation. Von dieser Stichprobe liegt für das Jahr 2015 ein Datensatz vor, der 1 756 319 Versicherte umfasst und den der pU als feingranularen Datensatz bezeichnet. Für diesen feingranularen Datensatz führten die Gesundheitsforen Leipzig eine Auswertung [21] durch, in der alle Patientinnen und Patienten mit ambulant gesicherter oder stationärer Haupt- oder Nebendiagnose mit dem ICD-10-Diagnosecode A04.7 in mindestens 1 Quartal berücksichtigt wurden. In dieser Auswertung wurden 3466 Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode gezählt.
- 2) Von den in Schritt 1 geschätzten 3466 Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode werden ausschließlich diejenigen berücksichtigt, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin vorlag. Der pU begründet die Einschränkung auf diese Wirkstoffe damit, dass Bezlotoxumab gemäß Fachinformation [3] während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden muss und er die oben aufgeführten Wirkstoffe als Standard-Antibiotikatherapie berücksichtigt. Die Einschränkung auf ambulante Verordnungen resultiert daraus, dass in der Deutschen Forschungsdatenbank keine Informationen zur medikamentösen Therapie im stationären Versorgungsbereich zur Verfügung stehen. Für das Jahr 2015 ergibt dies somit für den feingranularen Datensatz 1126 Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin erfolgte.
- 3) Basierend auf der in Schritt 2 ermittelten Anzahl von 1126 Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin vorlag, liefert der pU eine Hochrechnung auf die GKV-Gesamtpopulation. Hierbei wird der Quotient aus der Anzahl aller GKV-Versicherten (70 728 398) und derjenigen im feingranularen Datensatz (1 756 319) im Jahr 2015 mit der Anzahl von 1126 Quartalen multipliziert. Für das Jahr 2015 gibt der pU somit über die GKV-Gesamtpopulation summiert 45 345 Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode an, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin vorlag.
- 4) Der pU gibt die Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode sowie mindestens 1 ambulanten Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin unter Berücksichtigung des Rezurrenzrisikos für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2015 an. Der pU gibt hierfür eine untere und eine obere Grenze an, deren Herleitung nachfolgend beschrieben ist.

- a) Für die untere Grenze: Der pU multipliziert das Ergebnis aus Schritt 3 (45 345 Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode sowie mindestens 1 ambulanten Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin) mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die von einer CDI-Rekurrenz betroffen sind. Hierzu entnimmt der pU dem European Public Assessment Report (EPAR) zu Bezlotoxumab [13] die untere Grenze (15 %) der dort angegebenen Spanne (15 % bis 35 %). Für das Jahr 2015 schätzt der pU somit für die GKV-Zielpopulation 6802 Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode sowie mindestens 1 ambulanten Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie einer CDI-Rekurrenz.
- b) Für die obere Grenze: Der pU liefert für das Jahr 2015 zunächst für den feingranularen Datensatz eine Anzahl von 935 Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode sowie mindestens 1 ambulanten Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz:
- Alter \geq 65 Jahre,
 - mindestens 1 weitere CDI-Episode in den vergangenen 6 Monaten,
 - Immunsuppression (operationalisiert über die Kombination von ICD-10-Diagnosecodes mit Verordnungen und / oder Behandlungsprozeduren, die für eine Immunsuppression charakteristisch sind, siehe Anhang D),
 - stationäre Hauptdiagnose CDI (als Surrogat für schwere CDI, laut pU der Definition des Robert Koch-Instituts [RKI] [22] folgend, nach der bei einer Hospitalisierung aufgrund einer CDI eine schwere CDI vorliegt).

Das Vorliegen eines hypervirulenten Clostridium-difficile-Stamms (einschließlich Ribotyp 027) als Risikofaktor berücksichtigt der pU nicht, da Daten hierzu laut pU in Deutschland routinemäßig nicht erhoben werden und auch im Datensatz der Deutschen Forschungsdatenbank nicht vorliegen.

Von den 935 so für das Jahr 2015 ermittelten Quartalen ausgehend liefert der pU durch Multiplikation mit dem in Schritt 3 beschriebenen Quotienten eine Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation. Für das Jahr 2015 gibt der pU somit für die GKV-Zielpopulation 37 653 Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode an, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie mindestens 1 Risikofaktor für eine CDI-Rekurrenz vorlag.

- 5) Der pU führt die Ergebnisse aus den Schritten 4a und 4b zu einer Spanne zusammen. Der pU geht für die GKV-Zielpopulation von 6802 bis 37 653 Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode im Jahr 2015 aus, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie ein hohes Risiko für eine CDI-Rekurrenz vorlag.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Quartale in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Anzahl Quartale)
1	Anzahl der für das Jahr 2015 über eine Stichprobe ^a summierten Quartale, in denen mindestens 1 CDI-Episode ^b vorlag	3466
2	von Ergebnis aus Schritt 1 abgeleitete Anzahl der Quartale, in denen jeweils mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin erfolgte	1126
3	auf Ergebnis aus Schritt 2 basierende Hochrechnung ^c auf die GKV-Gesamtpopulation für das Jahr 2015	45 345
4	Anzahl der Quartale für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2015, in denen jeweils mindestens 1 CDI-Episode aufgetreten ist und mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie	
a	eine CDI-Rekurrenz vorlag	6802 ^d
b	mindestens 1 Risikofaktor ^e für eine CDI-Rekurrenz vorlag	37 653 ^f
5	Spanne unter Annahme der Ergebnisse aus Schritt 4a als untere Grenze und Schritt 4b als obere Grenze	6802–37 653

a: vom pU als feingranularer Datensatz (1 756 319 GKV-Versicherte) der Deutschen Forschungsdatenbank von arvato health analytics bezeichnet
 b: operationalisiert als ambulante oder stationäre Diagnose Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (ICD-10-Diagnosecode A04.7)
 c: Hochrechnungsfaktor: Quotient aus der Anzahl aller GKV-Versicherten (70 728 398) und derjenigen im feingranularen Datensatz (1 756 319) im Jahr 2015
 d: durch Multiplikation des Ergebnisses aus Schritt 3 (45 345 Quartale) mit der unteren Grenze (15 %) der im EPAR zu Bezlotoxumab [13] berichteten Spanne der CDI-Rekurrenzzraten (15 % bis 35 %)
 e: berücksichtigte Risikofaktoren: Alter \geq 65 Jahre, mindestens 1 weitere CDI-Episode in den vergangenen 6 Monaten, Immunsuppression (siehe Anhang D), stationäre Hauptdiagnose CDI
 f: durch Hochrechnung der Anzahl von 935 Quartalen im feingranularen Datensatz mit dem in Fußnote c beschriebenen Hochrechnungsfaktor
 CDI: Clostridium-difficile-Infektion; EPAR: European Public Assessment Report; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zu Schritt 3 ergänzt der pU, dass auch mehrere CDI-Episoden pro Patientin oder Patient in 1 Quartal beobachtet werden können. Daher liefert er Angaben zur Anzahl der CDI-Episoden. Hierzu wird zunächst definiert, dass separate CDI-Episoden vorliegen, wenn innerhalb 1 Quartals eine ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin jeweils später als 14 Tage nach der vorherigen auftritt. Für das Jahr 2015 gibt der pU somit auf Basis von Datumsangaben zu den Verordnungen die Anzahl der CDI-Episoden an. Der Auswertung der Gesundheitsforen Leipzig [21] sind für die 2 137 473 im Jahr 2015 Versicherten in der Deutschen Forschungsdatenbank 1664 CDI-Episoden zu entnehmen. Basierend auf dieser Anzahl liefert der pU eine Hochrechnung auf die GKV-Gesamtpopulation. Hierzu wird der Quotient aus der Anzahl aller GKV-Versicherten (70 728 398) und derjenigen in der Deutschen Forschungsdatenbank (2 137 473) im Jahr 2015 berechnet und mit der Anzahl der CDI-Episoden in der Deutschen Forschungsdatenbank multipliziert. Für das Jahr 2015 gibt der pU somit für die GKV-Gesamtpopulation

55 061 CDI-Episoden an, für die mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin erfolgte.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig, methodisch jedoch weitgehend nicht nachvollziehbar. Insbesondere ist nicht nachvollziehbar, dass der pU keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation macht. Zwar liefert er an mehreren Stellen in Modul 3 A (Tabellen 3-4, 3-5 und 3-6) angeblich Patientenzahlen. Diese Zahlen stellen jedoch lediglich Schätzungen der Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode dar. Aus dieser Anzahl können die Patientenzahlen nicht abgeleitet werden, da in die Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode für das betrachtete Jahr (2015) die Patientinnen und Patienten jeweils bis zu 4-mal eingehen konnten. Hierzu wäre eine Angabe hilfreich, wie viele CDI-Episoden sich im Mittel pro Patientin oder Patient ereignen.

Für die Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode, die der pU für die GKV-Zielpopulation angibt, ist sowohl die untere als auch die obere Grenze in der Gesamtschau unterschätzt. Die nachfolgende Begründung bezieht sich auf die in Tabelle 16 dargestellten Schritte.

Zu Schritten 1), 2), 4a) und 4b)

Der pU berücksichtigt lediglich die Quartale, in denen mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin vorlag. In bis zu 67,5 % der Quartale, in denen dieses Kriterium nicht erfüllt war, könnten folglich stationäre Verordnungen der aufgeführten Wirkstoffe oder ambulante oder stationäre Verordnungen des ebenfalls zur Behandlung einer CDI-Episode zugelassenen Wirkstoffs Teicoplanin, den der pU nicht berücksichtigt, vorgelegen haben. Da der pU diese Quartale nicht berücksichtigt, unterschätzt er die gesamte Anzahl der Quartale, in denen eine gegen eine CDI-Episode gerichtete antibakterielle Therapie vorlag. Zwar weist auch der pU auf die Unterschätzung hin, jedoch argumentiert er, bei einer Antibiotikatherapie primär im stationären Bereich käme eine Gabe von Bezlotoxumab in der ambulanten Versorgung nicht infrage. Bei der Herleitung der Fallzahlen sind jedoch sowohl stationäre als auch ambulante Fälle zu berücksichtigen, unabhängig davon, wie groß die jeweiligen Anteile an den Fallzahlen sind.

Es ist unklar, ob den Auswertungen ausschließlich Erwachsene oder – entgegen dem Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab [3] – zusätzlich Kinder und Jugendliche zugrunde liegen. Im letztgenannten Fall ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die im vorigen Absatz beschriebene Unterschätzung aufgewogen wird.

Zusätzlich zu Schritt 4a)

Der pU unterschätzt die untere Grenze der Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode für die GKV-Zielpopulation aus den folgenden Gründen:

- Der pU multipliziert die Anzahl der Quartale für die GKV-Gesamtpopulation, in denen jeweils mindestens 1 CDI-Episode sowie mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin vorlag, mit der im EPAR berichteten CDI-Rekurrenzzrate (15 %). Diese CDI-Rekurrenzzrate ist jedoch lediglich als untere Grenze für initiale CDI-Episoden angegeben. Für rekurrente CDI-Episoden liegt die CDI-Rekurrenzzrate gemäß EPAR höher (mindestens 40 %). Da der pU jedoch auch für Quartale mit rekurrenten CDI-Episoden eine CDI-Rekurrenzzrate von lediglich 15 % ansetzt, unterschätzt er die untere Grenze der Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode für die GKV-Zielpopulation.
- Die Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode, auf die zwar keine CDI-Rekurrenz folgt, für die jedoch alle Risikofaktoren erfüllt sind und für die somit zweifelsfrei ein hohes Risiko einer CDI-Rekurrenz besteht, berücksichtigt der pU nicht. Deshalb unterschätzt er die untere Grenze der Anzahl der Quartale mit mindestens 1 CDI-Episode für die GKV-Zielpopulation.

Zusätzlich zu Schritt 4b)

Durch sein Vorgehen identifiziert der pU keine Quartale, in denen für Patientinnen und Patienten ausschließlich ein hypervirulenter Clostridium-difficile-Stamm (einschließlich Ribotyp 027) als Risikofaktor einer CDI-Rekurrenz vorliegt. Unter der Annahme, dass bereits bei Vorliegen ausschließlich dieses Risikofaktors ein hohes Risiko einer CDI-Rekurrenz bestehen kann, ist die obere Grenze der über die Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation summierten Quartale somit unterschätzt.

Ergänzende Darstellung der Anzahl der CDI-Episoden

Der pU hat vor den Schritten 4a) und 4b) ermittelt, dass für die GKV-Gesamtpopulation die Anzahl der CDI-Episoden, für die mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin erfolgte (55 061), deutlich höher liegt als die der zugehörigen Quartale (45 345). Dennoch zieht der pU die letztgenannte Anzahl statt der Anzahl der CDI-Episoden für die weiteren Schritte heran. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar.

Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU hätte auf Basis des feingranularen Datensatzes eine geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angeben können. Hierzu hätte der pU zunächst die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten bestimmen können, bei denen innerhalb eines Jahres mindestens 1 CDI-Episode vorlag. Für die obere Grenze hätte der pU eine Einschränkung auf diejenigen Patientinnen und Patienten vornehmen können, bei denen eine CDI-Rekurrenz oder mindestens 1 Risikofaktor für eine CDI-Rekurrenz vorlag. Für die untere Grenze hätte der pU eine Einschränkung auf diejenigen Patientinnen und Patienten vornehmen können, denen gegen die CDI ambulant (da für den stationären Sektor keine Angaben im Datensatz vorliegend) Vancomycin, Metronidazol, Fidaxomicin oder Teicoplanin verordnet wurde und bei denen eine CDI-Rekurrenz oder alle Risikofaktoren für

eine CDI-Rekurrenz vorlagen. Anschließend hätte der pU die obere und die untere Grenze auf die GKV-Zielpopulation hochrechnen können.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU entnimmt der Entwicklung der CDI in der Fallzahlen-bezogenen Krankenhausstatistik der Jahre 2005 bis 2016 [23] eine Stabilisierung der Inzidenz für die Jahre 2011 bis 2016. Er geht daher von einer gleichbleibenden Inzidenz der CDI für die Jahre 2018 bis 2022 aus, weist jedoch auch auf nicht vorhersagbare Faktoren wie das Auftreten eines besonders virulenten Bakterienstamms oder die flächendeckende Einführung besonderer Hygiene- oder Präventionsmaßnahmen hin.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko beobachtendes Abwarten festgelegt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie macht der pU keine Angaben zur Behandlungsdauer, zum Jahresdurchschnittsverbrauch, zu den Kosten sowie zu den Jahrestherapiekosten, da deren Quantifizierung dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend nicht möglich sei. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Bezlotoxumab geht der pU von 1 Behandlungstag pro Patientin oder Patient pro Jahr aus. Der pU begründet dies damit, dass sich die Erfahrungswerte mit Bezlotoxumab gemäß der Fachinformation [3] auf eine einmalige Episode einer CDI und eine einmalige Anwendung beschränken. Jedoch ist der Fachinformation nicht ausdrücklich zu entnehmen, dass Bezlotoxumab nicht auch bei künftigen CDI-Episoden angewendet werden darf. Den Angaben des pU zur GKV-Gesamtpopulation für das Jahr 2015 ist zu entnehmen, dass mehrere CDI-Episoden pro Patientin oder Patient pro Jahr auftreten können (siehe Abschnitt 3.1.3). Somit können für Bezlotoxumab auch mehrere Behandlungstage pro Patientin oder Patient pro Jahr anfallen.

3.2.2 Verbrauch

Für Bezlotoxumab sind die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [3]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin oder Patient kann höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn Bezlotoxumab bei mehr als 1 CDI-Episode pro Jahr angewendet wird.

3.2.3 Kosten

Für Bezlotoxumab sind die Angaben des pU identisch mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2018, der erstmaligen Listung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Bezlotoxumab gibt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die er aus der Fachinformation [3] ableitet. Hierbei berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zwar setzt der pU korrekt den Zuschlag gemäß Hilfstaxe für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an. Für die Infusion setzt er allerdings die Ziffer 02100 (Dauer der Infusion mindestens 10 Minuten, 6,07 €) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab an. Da Bezlotoxumab intravenös über 60 Minuten zu geben ist, ist jedoch stattdessen die Ziffer 02101 (Dauer der Infusion mindestens 60 Minuten, 16,73 €) anzusetzen.

Die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin oder Patient pro Jahr kann höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn Bezlotoxumab bei mehr als 1 CDI-Episode pro Jahr angewendet wird.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Bezlotoxumab gibt der pU pro Patientin oder Patient Jahrestherapiekosten von 3541,94 € an. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe. Hierbei sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe bei Annahme einer einmaligen Behandlung pro Patientin oder Patient plausibel. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt der pU nicht alle Kosten. Die Jahrestherapiekosten sind dennoch bei oben genannter Annahme insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn die Patientin oder der Patient bei mehr als 1 CDI-Episode pro Jahr mit Bezlotoxumab behandelt wird.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass bis zu 85 % aller CDI-Patientinnen und -Patienten in Deutschland für eine Prävention mit Bezlotoxumab infrage kämen, aber nicht davon auszugehen sei, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Praxisalltag mit Bezlotoxumab versorgt würden. Der pU

geht von einem höheren Versorgungsanteil im stationären und einem niedrigeren im ambulanten Bereich aus. Eine konkrete Berechnung der GKV-Jahrestherapiekosten im ambulanten Bereich oder eine Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären und ambulanten Bereich sei allerdings aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Stattdessen schätzt er eine Spanne der über die Patientinnen und Patienten summierten Anzahl der Quartale, in denen jeweils mindestens 1 CDI-Episode, mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie ein hohes Risiko für eine CDI-Rekurrenz vorlag. Die obere und untere Grenze dieser Spanne sind unterschätzt. Dies hat folgende Gründe:

- Vernachlässigung von Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode, in denen Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin jeweils stationär oder Teicoplanin (ambulant oder stationär) verordnet wurden,
- Annahme einer CDI-Rekurrenzzate von 15 % für alle CDI-Episoden, obwohl die CDI-Rekurrenzzate für rekurrente CDI-Episoden gemäß EPAR höher liegt (mindestens 40 %),
- Vernachlässigung von Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode, auf die zwar keine CDI-Rekurrenz folgt, für die jedoch alle Risikofaktoren erfüllt sind,
- Vernachlässigung von Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode, in denen ein hohes Risiko einer CDI-Rekurrenz allein im Vorliegen eines hypervirulenten Clostridium-difficile-Stamms (einschließlich Ribotyp 027) begründet liegt.

Die vom pU für Bezlotoxumab angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe. Bei Annahme einer 1-maligen Behandlung pro Patientin oder Patient sind die angegebenen Jahrestherapiekosten in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn die Patientin oder der Patient bei mehr als 1 CDI-Episode pro Jahr mit Bezlotoxumab behandelt wird.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten, da deren Quantifizierung dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend nicht möglich sei. Dies ist plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bezlotoxumab ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Bezlotoxumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI	beobachtendes Abwarten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CDI: Clostridium-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bezlotoxumab	Erwachsene mit einem hohen Rezurrenzrisiko einer CDI	6802–37 653 ^b	<p>Die obere und untere Grenze dieser Spanne^b sind unterschätzt. Dies hat folgende Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vernachlässigung von Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode, in denen Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin jeweils stationär oder Teicoplanin (ambulant oder stationär) verordnet wurden, ▪ Annahme einer CDI-Rezurrenzrate von 15 % für alle CDI-Episoden, obwohl die CDI-Rezurrenzrate für rezurrente CDI-Episoden gemäß EPAR höher liegt (mindestens 40 %), ▪ Vernachlässigung von Quartalen, auf die zwar keine CDI-Rezurrenz folgt, für die jedoch alle Risikofaktoren erfüllt sind, ▪ Vernachlässigung von Quartalen mit mindestens 1 CDI-Episode, in denen ein hohes Risiko einer CDI-Rezurrenz allein im Vorliegen eines hypervirulenten Clostridium-difficile-Stamms (einschließlich Ribotyp 027) begründet liegt. <p>Statt der Anzahl der Quartale hätte der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation schätzen können.</p>
<p>a: Angabe des pU b: Hierbei handelt es sich nicht um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sondern um die über sie summierten Quartale, in denen jeweils mindestens 1 CDI-Episode, mindestens 1 ambulante Verordnung von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin sowie aus Sicht des pU ein hohes Risiko für eine CDI-Rezurrenz vorlag. CDI: Clostridium-difficile-Infektion; EPAR: European Public Assessment Report; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Bezlotoxumab	Erwachsene mit einem hohen Rezurrenzrisiko einer CDI	3541,94 €	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel bei Annahme einer einmaligen Behandlung pro Patientin oder Patient. ^b Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. ^b
beobachtendes Abwarten		keine Angaben	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten, da deren Quantifizierung dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend nicht möglich sei. Dies ist plausibel.

a: Angaben des pU
 b: Die Kosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn die Patientin oder der Patient bei mehr als 1 CDI-Episode pro Jahr mit Bezlotoxumab behandelt wird.
 CDI: Clostridium-difficile-Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA) ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen sowie der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.“

Bezlotoxumab (ZINPLAVA) muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden; die Verabreichung erfolgt als intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg Körpergewicht (KG). Bezlotoxumab ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-

Injektion zu verabreichen und darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Bezlotoxumab (ZINPLAVA) sollte nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Bezlotoxumab oder einem der sonstigen Bestandteile von ZINPLAVA.

Bezlotoxumab (ZINPLAVA) ist nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI. Es gibt keine Erfahrung zur wiederholten Anwendung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA) bei Patienten mit einer CDI. In klinischen Studien erhielten Patienten mit CDI nur eine Einzeldosis Bezlotoxumab.

Zur Überdosierung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA) gibt es keine klinische Erfahrung. In klinischen Studien erhielten gesunde Probanden bis zu 20 mg/kg KG, was allgemein gut vertragen wurde. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Darüber hinaus enthält die Fachinformation keine weiteren Angaben zu Anforderungen an die Diagnostik, die Infrastruktur sowie die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals.

Bei Bezlotoxumab (ZINPLAVA) handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Für das Arzneimittel bestehen keine gesonderten Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen wären.

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im European Public Assessment Report (EPAR) enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden potenziellen Risiken:

- Infusionsbedingte Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen*
- Potenzial für Immunogenität*
- Off-Label-Anwendung von Bezlotoxumab als Monotherapie – mögliche Unwirksamkeit*
- Anwendung bei Patienten < 18 Jahren*
- Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit*
- Langzeitsicherheit*
- Wiederholte Gabe von Bezlotoxumab*

Die hier genannten potenziellen Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Von der Fachinformation oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA) sind zurzeit nicht bekannt.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. MSD. Zinplava 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 18.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Ratiopharm. Metronidazol-ratiopharm 400 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 28.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. B. Braun. Metronidazol B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Riemsler. Vancomycin Enterocaps 250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 28.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Astellas. Dificlir 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 09.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P et al. S2k-Leitlinie gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. Z Gastroenterol 53(05): 418-459.
9. Sanofi. Targocid: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 25.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20(Suppl 2): 1-26.
11. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2013; 108(4): 478-498.
12. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66(7): 987-994.

13. European Medicines Agency. Zinplava: European public assessment report [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 16.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
15. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45(3): 302-307.
16. Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N et al. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in internal medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. BMC Infect Dis 2016; 16(1): 656.
17. Feher C, Munez Rubio E, Merino Amador P, Delgado-Iribarren Garcia-Campero A, Salavert M, Merino E et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of Clostridium difficile infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36(2): 295-303.
18. Khanafer N, Blais L, Barbut F, Hirschel B, Vanhems P. Treatment of Clostridium difficile infection in a French university hospital. Scand J Gastroenterol 2015; 50(10): 1253-1260.
19. Sabau L, Meybeck A, Gois J, Devos P, Patoz P, Boussekey N et al. Clostridium difficile colitis acquired in the intensive care unit: outcome and prognostic factors. Infection 2014; 42(1): 23-30.
20. World Health Organization. List of member states by WHO region and mortality stratum [online]. [Zugriff: 11.10.2017]. URL: <http://www.who.int/whr/2002/MembersETC.pdf?ua=1>.
21. Gesundheitsforen Leipzig. Bestimmung der Inzidenz der CDI in der Stichprobe der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung: Analyse im Auftrag von MSD SHARP & DOHME GmbH. 2017.
22. Robert Koch-Institut. Clostridium difficile: RKI-Ratgeber [online]. 19.05.2016 [Zugriff: 08.11.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html.
23. Statistisches Bundesamt. DRG-Statistik 2005 - 2016: vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2005 - 2016 nach ausgewählter Diagnose A04.7. 2017.

Anhang A – Metaanalysen

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 Gesamtmortalität
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

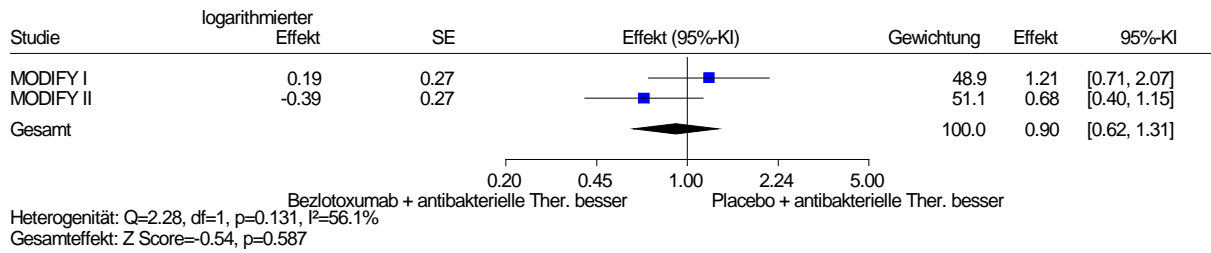


Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesamtmortalität

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 globale Heilung: primäre Analyse
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

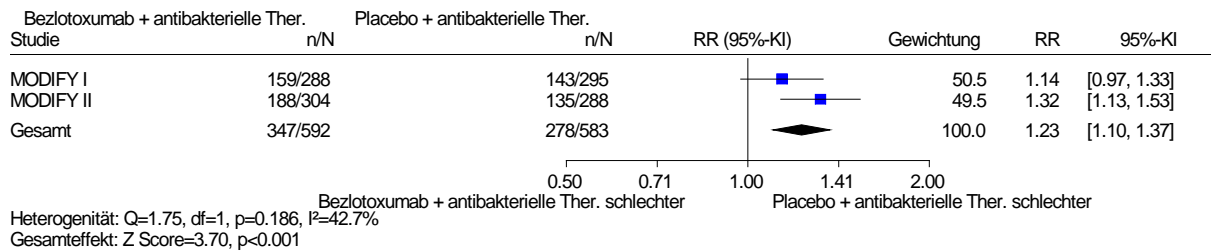


Abbildung 5: Primäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt globale Heilung

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 globale Heilung: sekundäre Analyse
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

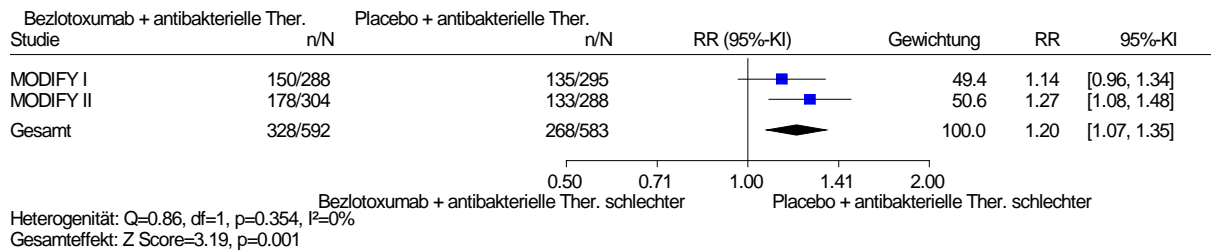


Abbildung 6: Sekundäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt globale Heilung

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 Wiederauftreten der CDI: primäre Analyse
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

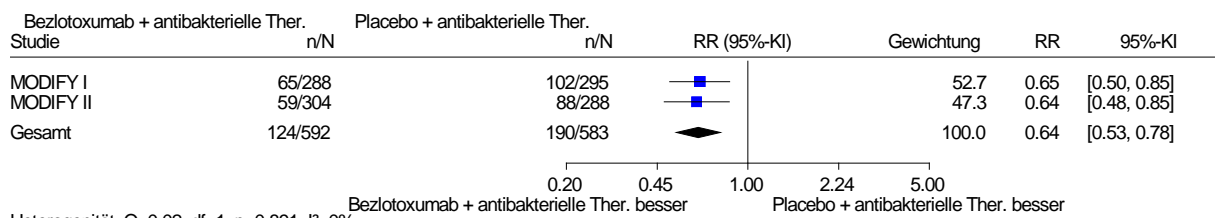


Abbildung 7: Primäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 Wiederauftreten der CDI: sekundäre Analyse
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

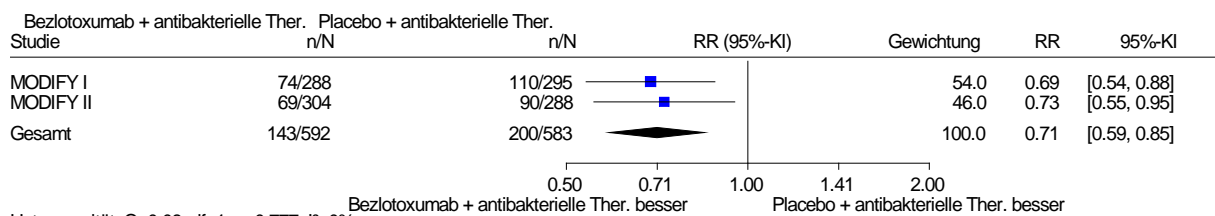


Abbildung 8: Sekundäre Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Wiederauftreten der CDI

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 klinische Heilung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

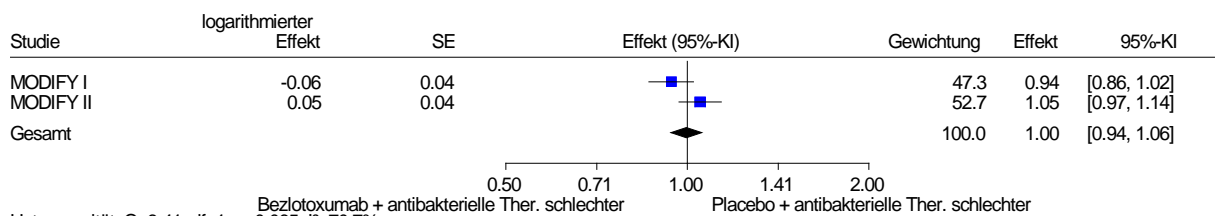


Abbildung 9: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt klinische Heilung (ergänzend dargestellt)

Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie
 Wiederauftreten der Diarrhö
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

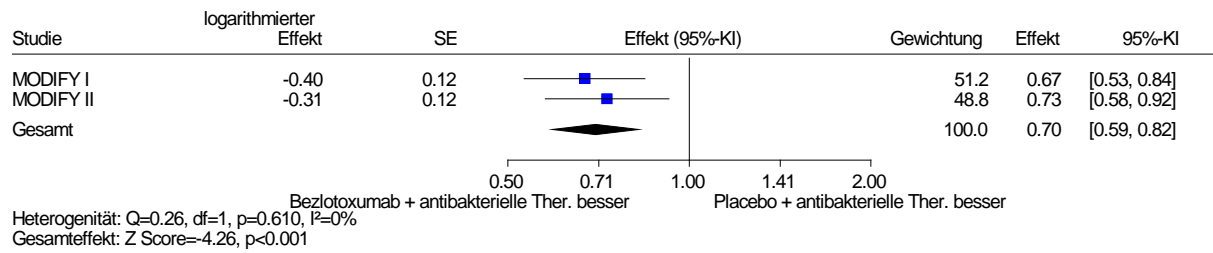


Abbildung 10: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 20: Darstellung der häufigen UEs bis Woche 4 anhand der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulation über die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II (in der SOC $\geq 5\%$ und im PT $\geq 3\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie N = 597	Placebo + antibakterielle Therapie N = 589
Gesamtrate UEs	369 (61,8)	378 (64,2)
Herzerkrankungen	27 (4,5)	35 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137 (22,9)	119 (20,2)
Abdominalschmerz	24 (4,0)	23 (3,9)
Diarrhoe	33 (5,5)	36 (6,1)
Uebelkeit	34 (5,7)	27 (4,6)
Erbrechen	24 (4,0)	16 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	92 (15,4)	75 (12,7)
Fieber	29 (4,9)	21 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	126 (21,1)	153 (26,0)
Clostridium difficile-Infektion	21 (3,5)	44 (7,5)
Sepsis	8 (1,3)	18 (3,1)
Harnwegsinfektion	28 (4,7)	32 (5,4)
Untersuchungen	38 (6,4)	37 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (5,0)	44 (7,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (5,2)	31 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	58 (9,7)	54 (9,2)
Kopfschmerz	22 (3,7)	17 (2,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (5,0)	26 (4,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (8,9)	47 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	35 (5,9)	50 (8,5)

a: SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung vom pU übernommen. Die MedDRA-Version ist unklar, da in MODIFY I laut Studienbericht Version 16.1 und in MODIFY II laut Studienbericht Version 17.1 verwendet wurde. Laut Modul 4 A wurde in beiden Studien die Version 16.1 verwendet.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 21: Darstellung der häufigen SUEs bis Woche 12 anhand der vom pU vorgelegten gepoolten Studienpopulation über die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie vs. Placebo + antibakterielle Therapie

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie N = 597	Placebo + antibakterielle Therapie N = 589
Gesamtrate SUEs	191 (32,0)	223 (37,9)
Herzerkrankungen	33 (5,5)	23 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (6,5)	34 (5,8)
Diarrhoe	14 (2,3)	11 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (2,2)	15 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87 (14,6)	120 (20,4)
Clostridium difficile-Infektion	21 (3,5)	49 (8,3)
Sepsis	9 (1,5)	23 (3,9)
Pneumonie	12 (2,0)	19 (3,2)
Harnwegsinfektion	14 (2,3)	5 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (1,5)	14 (2,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	16 (2,7)	14 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (2,3)	14 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	25 (4,2)	23 (3,9)
Gefäßerkrankungen	3 (0,5)	12 (2,0)
a: SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung vom pU übernommen. Die MedDRA-Version ist unklar, da in MODIFY I laut Studienbericht Version 16.1 und in MODIFY II laut Studienbericht Version 17.1 verwendet wurde. Laut Modul 4 A wurde in beiden Studien die Version 16.1 verwendet. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Umgang mit fehlenden Stuhltests auf *Clostridium difficile* nach einem Wiederauftreten der Diarrhö

Bei den Endpunkten globale Heilung und Wiederauftreten der CDI wurden vom pU alle Patientinnen und Patienten, für die nach dem Wiederauftreten der Diarrhö kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorlag, als global geheilt betrachtet. Die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest (siehe Tabelle 22) betrug, über beide Studien gemittelt, in der Gesamtpopulation (GP) 5,5 % im Bezlotoxumab-Arm und 3,4 % im Placeboarm.

Tabelle 22: Fehlende Stuhltests auf *Clostridium difficile* in der Gesamtpopulation

Studie	Bezlotoxumab n / N (%)	Placebo n / N (%)
MODIFY I	21 / 386 (5,4)	20 / 395 (5,1)
MODIFY II	22 / 395 (5,6)	6 / 376 (1,6)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit fehlendem Stuhltest; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation		

Bezogen auf die Fälle, in denen ein Wiederauftreten der Diarrhö vorlag, betrug die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest 20,2 % im Bezlotoxumab-Arm und 9,0 % im Placeboarm.

Die Annahme des pU ist im Kontext der vorliegenden Indikation nicht plausibel. Zudem sind die Analysen des pU für die Endpunkte globale Heilung und Wiederauftreten der CDI aufgrund des Unterschieds im Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Stuhltest zugunsten von Bezlotoxumab verzerrt. Die Analysen des pU werden in der Bewertung nicht berücksichtigt. Stattdessen werden eigene Berechnungen durchgeführt.

Für die eigenen Berechnungen werden die Anzahl fehlender Stuhltests in der relevanten Teilpopulation (TP) und die daraus abzuleitende Anzahl testpositiver Stuhltests benötigt. Diese Angaben liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Den Berechnungen zur Schätzung dieser Anzahlen liegen 2 Annahmen zugrunde.

Erstens, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Stuhltests in der relevanten Teilpopulation ist die gleiche wie in der Gesamtpopulation, d. h. ist unabhängig vom Rekurrenzzisiko. Unter dieser Annahme können die unbekanntem Anteile an fehlenden Stuhltests in der relevanten Population der Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rekurrenzzisiko aus den entsprechenden Anteilen der Gesamtpopulation geschätzt werden und ergeben sich für einen Studienarm folgendermaßen:

$$n_{TP} \times \frac{n_{GP}^{fehlend}}{n_{GP}}$$

Dabei bezeichnet n_{GP} die Größe der Gesamtpopulation und n_{TP} die Größe der relevanten Population; $n_{GP}^{fehlend}$ ist die Anzahl an beobachteten fehlenden Stuhltests in der Gesamtpopulation.

Die 2. Annahme ist, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Stuhltests auf *Clostridium difficile* unabhängig vom Ergebnis ist. Unter dieser Annahme können die fehlenden Stuhltests anteilmäßig zu den Ereignissen Wiederauftreten der CDI und globale Heilung zugeordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit für ein positives bzw. negatives Testergebnis wird aus den vorliegenden Stuhltests, d. h. den beobachteten Testpositiven in der Teilpopulation berechnet:

$$\frac{n_{TP}^{CDI}}{n_{TP}^{Dia} - \left(n_{TP} \times \frac{n_{GP}^{fehlend}}{n_{GP}} \right)}$$

Mit n_{TP}^{CDI} und n_{TP}^{Dia} sind die beobachtete Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Wiederauftreten der CDI (d. h. diejenigen mit einem beobachteten positiven Testergebnis) bzw. einem Wiederauftreten der Diarrhö bezeichnet.

Unter beiden Annahmen ergibt sich in der relevanten Teilpopulation für einen Therapiearm in einer der Studien die geschätzte Anzahl an testpositiven Patientinnen und Patienten, für die kein Stuhltest auf *Clostridium difficile* vorlag, folgendermaßen:

$$n_{TP} \times \frac{n_{GP}^{fehlend}}{n_{GP}} \times \frac{n_{TP}^{CDI}}{n_{TP}^{Dia} - \left(n_{TP} \times \frac{n_{GP}^{fehlend}}{n_{GP}} \right)}$$

Das Ergebnis der Berechnung wird auf eine ganze Zahl gerundet. In Tabelle 23 sind die geschätzten Anzahlen dargestellt.

Tabelle 23: Geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit Wiederauftreten der CDI ohne Stuhltest auf *Clostridium difficile*

Studie	Bezlotoxumab	Placebo
	n	n
MODIFY I	12	12
MODIFY II	12	4
n: geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Wiederauftreten der CDI ohne Stuhltest auf <i>Clostridium difficile</i>		

Für die primäre Analyse des Endpunktes Wiederauftreten der CDI wird die geschätzte Anzahl auf die beobachteten Ereignisse in dem jeweiligen Therapiearm hinzuaddiert; für die primäre Analyse des Endpunktes globale Heilung wird die geschätzte Anzahl von den beobachteten Ereignissen in dem jeweiligen Therapiearm subtrahiert.

Anhang D – Vorgehen des pU zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit geschwächtem Immunsystem

Als Hochrisikopatientin oder Hochrisikopatient gilt, wer in die Klassen K1 + K2, K1 + K3 oder K2 + K4 fällt.

K1 - nach ICD-10

Code	Beschreibung
D80-D90	Bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems
D80	Immundefekt mit vorherrschendem Antikörpermangel
D81	Kombinierte Immundefekte
D82	Immundefekt in Verbindung mit anderen schweren Defekten
D83	Variabler Immundefekt [common variable immunodeficiency]
D84	Sonstige Immundefekte
D86	Sarkoidose
D89	Sonstige Störungen mit Beteiligung des Immunsystems, anderenorts nicht klassifiziert
D90	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen
D71	Funktionelle Störungen der neutrophilen Granulozyten
M35.9	Autoimmunkrankheit (systemisch) o.n.A.
B20-B24	HIV-Krankheit
Krankheiten, die mit Immunschwäche assoziiert sind	
C00-C97	Bösartige Neubildungen
K50-K52	Chronisch-Entzündliche Darmerkrankungen
T79	Bestimmte Frühkomplikationen eines Traumas
D57	Sichelzellenanämie

K2 - nach ATC

ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL

nur in Verbindung mit einem o. g. ICD-Code im gleichen Jahr (K1)

Code	Beschreibung
L01	ANTINEOPLASTISCHE MITTEL
Die Indikationsgruppe der antineoplastischen Mittel umfasst eine Fülle von Wirkstoffen, die vor allem zur Behandlung von	
L03	IMMUNSTIMULANZIEN
Immunistimulanzien sind definiert als Substanzen, welche die Aktivität des vor allem geschwächten Immunsystems anheben	
L04	IMMUNSUPPRESSIVA
Immunsuppressiva sind medikamente, die die Funktion des Immunsystems vermindern.	
H02AB	CLUCOCORTICOIDE (Immunsuppressiva)
Diese Substanzen unterdrücken die humorale und zelluläre Immunantwort. Sie werden zur Therapie beispielsweise bei	

K3 - nach OPS/EBM (Prozeduren, die zum Immundefekt führen)

STRALENTHERAPIE

nur in Verbindung mit einem o. g. ICD-Code im gleichen Jahr (K1)

EBM-Code	Beschreibung
25310	Weichstrahl- oder Orthovolttherapie
25320-25323	Hochvolttherapie
25330-25333	Brachytherapie

OPS-Code	Beschreibung
8-52	Strahlentherapie
8-53	Nuklearmedizinische Therapie
8-54	Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie

K4 - Prozeduren, die mit Immunschwäche assoziiert sind

nur in Verbindung mit einem o. g. ATC-Code im gleichen Jahr (K2)

OPS-Code	Beschreibung
5-413	Splenektomie (Milzentfernung).
X-XXX	Stammzell- und andere Transplantationen

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. 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.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Koczor, Martin, Bundesverband Niere e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessensverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessensverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?