

## 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 <sup>a</sup>
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  $\geq$  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. 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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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.