



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Bezlotoxumab

Vom 20. September 2018

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	15
5. Beschluss .....	17
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	23
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>27</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	27
2. Bewertungsentscheidung .....	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2 Nutzenbewertung .....	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27
2.2.4 Therapiekosten.....	27
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>28</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	35
5.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH .....	35
5.2 Stellungnahme: DGVS .....	63

5.3	Stellungnahme: DGHO / DGI.....	79
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	93
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>98</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	98
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	125

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bezlotoxumab ist der 1. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab (Zinplava®) gemäß Fachinformation**

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### **1.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI ist:

- beobachtendes Abwarten

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Es ist kein Arzneimittel zur Prävention einer Rekurrenz der Clostridium difficile Infektion zugelassen.

Zugelassen zur Behandlung einer Clostridium difficile Infektion sind die Antibiotika Fidaxomicin, Metronidazol, Teicoplanin und Vancomycin.

zu 2. Im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab ist als nicht-medikamentöse Therapieoption die Applikation einer Spenderstuhlsuspension (Stuhltransplantation) möglich.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse für das Anwendungsgebiet der Prävention einer Rekurrenz der Clostridium difficile Infektion vor.

Für die Indikation der Behandlung der Clostridium difficile Infektion wurde eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Fidaxomicin nach § 35a SGB V durchgeführt. Der Beschluss vom 4. Juli 2013 stellt im Ergebnis einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen fest. Für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen wurde kein Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass die verfügbare Evidenz zu medikamentösen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Für die Indikation der Behandlung der Clostridium difficile Infektion bestehen für die zugelassenen Arzneimittel unterschiedliche Empfehlungen in Abhängigkeit vom Schweregrad und im Hinblick auf ein Wiederauftreten der Erkrankung.

Für die Wirksamkeit einer Stuhltransplantation liegt ebenfalls limitierte Evidenz vor. Aufgrund der bislang nicht etablierten Standardisierung dieser Methode ist nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse diese Therapieform derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von demjenigen der zugelassenen Arzneimittel dahingehend abweicht, dass ausschließlich die Prävention der Rekurrenz, nicht aber die Behandlung der Infektion selbst umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher insgesamt lediglich „Beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten in Frage.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bezlotoxumab wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI liegen die zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien MODIFY I und MODIFY II vor. Weltweit wurden in die Studie MODIFY I insgesamt 1452 Patienten in 184 Zentren im Zeitraum von November 2011 bis Dezember 2014, und in die Studie MODIFY II insgesamt 1203 Patienten in 200 Zentren im Zeitraum von Februar 2012 bis Mai 2015 eingeschlossen.

Die eingeschlossenen Patienten wiesen eine bestehende primäre oder rezidivierende CDI-Episode auf und erhielten am ersten Tag der Studie eine einmalige Bezlotoxumab-Behandlung im Interventionsarm bzw. Placebo im Kontrollarm, jeweils während einer 10- bis maximal 14-tägigen Standard-Antibiotikatherapie, bestehend aus Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin. Nach der Behandlung mit Bezlotoxumab bzw. Placebo wurden die Patienten beider Studien für eine Dauer von insgesamt 12 Wochen beobachtet.

Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten nach Stratum der Standard-Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsstatus in einem Verhältnis 1:1:1:1 in der Studie MODIFY I bzw. 1:1:1 in der Studie MOfIFY II, wobei neben dem Bezlotoxumab-Arm und dem Placebo-Arm jeweils zusätzlich ein Acotoxumab + Bezlotoxumab-Arm in beiden Studien bzw. ein Actoxumab-Arm nur in der Studie MODIFY I untersucht wurden. Relevant für die Nutzenbewertung sind lediglich der Bezlotoxumab-Arm und der Placebo-Arm aus beiden Studien, da für Actoxumab derzeit keine Zulassung besteht. Außerdem wurden im Anschluss an die Studie MODIFY II Daten im Rahmen einer neunmonatigen Extensionsphase erhoben, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der fehlenden Randomisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der MODIFY-Studien beschränken sich auf die einmalige Anwendung (eine Einzeldosis Bezlotoxumab) bei Patienten mit einer einmaligen Episode einer CDI.

Da der Einschluss der Patienten in die jeweiligen Studien unabhängig von einem Rezurrenzzisiko stattfand, Bezlotoxumab jedoch zur Prävention der Rezurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko indiziert ist, wird für den Zusatznutzen von Bezlotoxumab entsprechend der Zulassung nur eine Teilpopulation aus Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko herangezogen. Für die Definition eines hohen Rezurrenzzisikos wurde das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren in Betracht gezogen:

- Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter
- Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten sechs 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 einem hypervirulenten Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244).

Der Anteil von randomisierten Patienten, die entsprechend der genannten Definition der Hochrisikogruppe angehörten, beträgt in beiden Studien ca. 73 %. In der relevanten Teilpopulation wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa 21 % der Patienten eine schwere CDI auf, gemessen an einer Zar-Punkteskala  $\geq 2$ . Unter den rezurrenten Fällen waren in der Gesamtpopulation nur ca. 9% schwer. Weiterhin haben etwa 77 % der Patienten die erneute Episode bereits innerhalb von vier oder weniger Tagen überwunden.

In beiden Studien wird der Einsatz von Placebo im Kontrollarm im Zusammenhang mit den vorgesehenen Maßnahmen wie beispielsweise einer engmaschigen Beobachtung der Patienten, der Möglichkeit eines Antibiotikawechsels bei unzureichender Wirksamkeit, u.a., als eine insgesamt ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beobachtendes Abwarten, angesehen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II:

##### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde der Anteil verstorbener Patienten bis Woche 12 im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. In der Metaanalyse der Studien zeigt sich für die Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität kann keine Aussage zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

##### Morbidität:

In beiden Studien wurden jeweils vier a priori definierte Morbiditätsendpunkte erhoben: „klinische Heilung“, „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“. Diese Endpunkte bilden untereinander aufgrund einer engen inhaltlichen

Gegenseitigkeit eine sogenannte Endpunktkaskade. Hierbei leiten sich ausgehend vom ersten Endpunkt „klinische Heilung“ die nachfolgenden Morbiditätsendpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“ sequentiell voneinander ab.

#### *Klinische Heilung (ergänzend dargestellt)*

Der erste Morbiditätsendpunkt „klinische Heilung“ wurde als Ereignis gewertet, wenn die 14-tägige Standard-Antibiotikatherapie der initialen CDI-Episode innerhalb von 2 Tagen nach dem Ende der Behandlung erfolgreich abgeschlossen war, d.h. keine Diarrhö mehr vorlag ( $\leq 2$  ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden). Demnach konnten die Patienten in Bezug auf die initiale CDI-Episode als ausgeheilt eingestuft werden. Als Therapieversager (Non-Responder) wurden die Patienten gewertet, bei denen die Standard-Antibiotikatherapie innerhalb von 16 Kalendertagen nicht abgeschlossen war.

Der Endpunkt „klinische Heilung“ wird ergänzend dargestellt. Der Grund hierfür liegt darin, dass er überwiegend Aussagen zur Wirksamkeit der während der akuten Behandlung der CDI eingesetzten Arzneimittel erlaubt, in dem er den Erfolg der initialen antibakteriellen Therapie zur Behandlung der CDI-Episode abbildet. Als alleinstehender Endpunkt ist die „klinische Heilung“ daher nicht relevant zur Feststellung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab in der Prävention der Rekurrenz einer CDI. Dennoch liefert die „klinische Heilung“ wichtige Informationen zur Interpretation der Ergebnisse zu Bezlotoxumab, weil sie als Basis für die darauf aufbauenden weiteren Endpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“ dient.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich in beiden Studien für die in der Nutzenbewertung berücksichtigte Teilpopulation kein statistisch. signifikanter Unterschied in Bezug auf die „klinische Heilung“.

#### *Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)*

„Wiederauftreten der Diarrhö“ wurde als zweiter Morbiditätsendpunkt erfasst und wurde als Ereignis gewertet, wenn bei den Patienten nach „klinischer Heilung“ bis Woche 12 erneut eine Diarrhö ( $\geq 3$  ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) auftrat, ungeachtet des Testergebnisses auf *Clostridium difficile* der Stuhlprobe. Alle Patienten der relevanten Teilpopulation beider Studien wurden in die Analyse „Wiederauftreten der Diarrhö“ eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die entsprechend der Definition keine „klinische Heilung“ aufwiesen, wurden nicht als Ereignis in „Wiederauftreten der Diarrhö“ berücksichtigt und daher so gewertet, als ob sie kein „Wiederauftreten der Diarrhö“ hatten.

Da für die vorliegende Fragestellung der Prävention einer CDI-Rekurrenz vorrangig CDI-assoziierte Diarrhöen von Bedeutung sind (diese werden im dritten Morbiditätsendpunkt „Wiederauftreten der CDI“ abgebildet), wird das „Wiederauftreten der Diarrhö“ ebenso wie die „klinische Heilung“ ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ zeigt sich in der Metaanalyse beider Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab (relatives Risiko RR = 0,70 [95%-KI: 0,59; 0,82];  $p < 0,001$ ).

Allerdings sei darauf hingewiesen, dass sich die Ergebnisse der Endpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“ und „Wiederauftreten der CDI“ überschneiden, da das Auftreten von Diarrhö eine charakteristische Symptomatik einer CDI ist. Dementsprechend handelt es sich bei dem hier resultierenden positiven Effekt von Bezlotoxumab, der sich sowohl auf das „Wiederauftreten der Diarrhö“ als auch auf das „Wiederauftreten der CDI“ auswirkt, nicht um zwei voneinander unabhängige positive Effekte. Vielmehr beruht dieses Ergebnis auf dem Einfluss von Bezlotoxumab auf das „Wiederauftreten der CDI“ (siehe nächsten Abschnitt) und ist daher nicht auf einen zusätzlichen Vorteil bezüglich eines erneuten Auftretens von Diarrhö zurückzuführen.

### *Wiederauftreten der CDI*

Das „Wiederauftreten der CDI“ als dritter Morbiditätsendpunkt war definiert als erneutes Auftreten von Diarrhö ( $\geq 3$  ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) bei gleichzeitigem positivem Stuhltest auf *Clostridium difficile* bis zur zwölften Woche nach Abheilen der initialen CDI-Episode. Demzufolge ist dieser Endpunkt nur derjenigen Teilpopulation zuzuordnen, bei der eine klinische Heilung erzielt wurde, und wird daher durch die beiden bereits beschriebenen Morbiditätsendpunkte „klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der Diarrhö“ bedingt.

Analog zum „Wiederauftreten der Diarrhö“ wurden diejenigen Patienten, die entsprechend der Definition als „klinisch nicht geheilt“ eingestuft worden waren, nicht als Ereignis in „Wiederauftreten der CDI“ berücksichtigt, und daher so gewertet, als ob sie kein „Wiederauftreten der CDI“ hatten.

Die Verhinderung einer erneuten Episode der CDI, welche ein zentrales Behandlungsziel in der Prävention einer CDI-Rekurrenz darstellt, wird über diesen Endpunkt abgebildet. Für das „Wiederauftreten der CDI“ zeigt sich in der Metaanalyse beider Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo (relatives Risiko RR = 0,64 [95%-KI: 0,53; 0,78];  $p < 0,001$ ; in der primären Analyse bzw. RR = 0,71 [95%-KI: 0,59; 0,85];  $p < 0,001$  in der sekundären Analyse). Der Effekt Bezlotoxumabs auf die Prävention des Wiederauftretens der CDI wird als moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingestuft (absolute Differenz 12 % bzw. 11,2 %).

Das „Wiederauftreten der CDI“ birgt jedoch Schwächen aufgrund der Abhängigkeit vom Ergebnis des ersten Endpunktes „klinischer Heilung“. Ein möglicherweise negativer Einfluss Bezlotoxumabs auf die klinische Heilung, im Sinne einer verringerten Anzahl von Patienten mit „klinischer Heilung“, würde ein verringertes Risiko für das „Wiederauftreten der CDI“ nach sich ziehen, denn je seltener die „klinische Heilung“ erzielt wird, desto seltener kann das „Wiederauftreten einer CDI“ überhaupt als Ereignis einfließen.

### *Globale Heilung*

Der vierte Morbiditätsendpunkt „globale Heilung“ wird als kombinierte sequentielle Auswertung der beiden Endpunkte „klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“ abgebildet. Einerseits wurden Patienten für diesen Endpunkt als Ereignis gewertet, wenn sie nach „Wiederauftreten der Diarrhö“ anhand eines Stuhltests negativ auf *Clostridium difficile* getestet wurden. Andererseits wurden diejenigen Patienten auch als Ereignis berücksichtigt, bei denen sich keine erneute Diarrhö nach „klinischer Heilung“ der initialen CDI-Episode ereignete.

Es zeigt sich in der „globalen Heilung“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Bezlotoxumab gegenüber Placebo (relatives Risiko RR = 1,23 [95%-KI: 1,10; 1,37];  $p < 0,001$  in der primären Analyse bzw. RR = 1,20 [95%-KI: 1,07; 1,35];  $p < 0,001$  in der sekundären Analyse). Der Effekt Bezlotoxumabs auf den Endpunkt globale Heilung wird als moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingestuft (absolute Differenz: 6,7 % bzw. 14,9 %).

Der Endpunkt „globale Heilung“ weist gegenüber dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ methodische Vorteile auf. Bedingt durch die Tatsache, dass Bezlotoxumab während der antibakteriellen Therapie verabreicht wird, ist für die vorliegende Indikation sowohl die Fragestellung der Prävention als auch die der Behandlung relevant. Im Gegensatz zum Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ wird ein möglicher Einfluss von Bezlotoxumab auf die „klinische Heilung“ im Endpunkt „globale Heilung“ in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Wenn sich beispielsweise der Anteil an Patienten mit „klinischer Heilung“ verringert, dann verringert sich auch der Anteil an Patienten mit „globaler Heilung“.

### Zwischenfazit Morbidität

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“ statistisch signifikante Effekte



zugunsten von Bezlotoxumab plus Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zu Placebo plus Standard-Antibiotikatherapie, die als moderate Effekte eingestuft werden.

Der Endpunkt „globale Heilung“ hat methodische Vorteile gegenüber dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI, da er einen möglichen Einfluss Bezlotoxumabs auf den ersten Endpunkt „klinische Heilung“ in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Aus diesem Grund wird dem Endpunkt „globale Heilung“ für die Interpretation der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab eine besondere Bedeutung zugesprochen.

Bei einem positiven Effekt Bezlotoxumabs, der sich sowohl in „Wiederauftreten der Diarrhö“ als auch in „Wiederauftreten der CDI“ zeigt, handelt es sich nicht um einen zusätzlichen Vorteil des Wirkstoffs. Dies beruht darauf, dass das „Wiederauftreten der CDI“ auf das „Wiederauftreten der Diarrhö“ aufbaut und daher sich die Ergebnisse aus beiden Endpunkten teilweise überschneiden. Der beobachtete Vorteil ist demnach auf den positiven Effekt von Bezlotoxumab auf den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ zurückzuführen.

### Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor, da weder in der Studie MODIFY I noch in der Studie MOFIFY II Daten zur Lebensqualität erhoben wurden.

### Nebenwirkungen

#### *SUE*

Bei der Erfassung der SUE im Dossier wurden gleichzeitig Ereignisse mitberücksichtigt, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind. In der SOC<sup>2</sup> Infektionen und parasitäre Erkrankungen wird beispielsweise der PT<sup>3</sup> Clostridium difficile Infektion als eines der häufigen SUE aufgeführt. Demzufolge sind die Ereignisse zu den Infektionen und parasitären Erkrankungen sowohl in den Ergebnissen der Kategorie Morbidität als auch in den Nebenwirkungen enthalten, was eine Doppelerfassung derselben Ereignisse in beiden Endpunktkategorien darstellt. Eine valide Interpretation der Ergebnisse ist dadurch nicht möglich.

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

Auch die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu den SUE ohne Erfassung von Ereignissen zum Wiederauftreten der CDI sind aufgrund von methodischen Schwächen nicht aussagekräftig und daher nicht verwertbar.

Zusammenfassend zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### *UE*

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) ist der einzige Endpunkt der Studie, der lediglich vier Wochen lang beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu wurden die weiteren Endpunkte 12 Wochen lang beobachtet.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

---

<sup>2</sup> SOC: System Organ Class

<sup>3</sup> PT: bevorzugter Begriff

## Spezifische UE

Insgesamt zeigen sich für spezifische UE, die nicht augenscheinlich durch die Grunderkrankung beeinflusst werden (wie SOC<sup>2</sup> „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“), keine auffälligen Differenzen zwischen dem Bezlotoxumab-Arm und dem Placebo-Arm.

Unter den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden Symptome der CDI (z.B. Abdominalschmerz, Diarrhö, Rekurrenz der CDI) miterfasst. Trotz der Erfassung von Ereignissen, die sich möglicherweise aus der Rekurrenz einer CDI ergeben, zeigen sich bei den häufigen UE<sup>4</sup> und SUE<sup>5</sup> im Bezlotoxumab-Arm mehr Ereignisse bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ als im Placebo-Arm. Dieses Muster zeigte sich bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ nicht.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien MODIFY I und MODIFY II auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bezüglich des Patientenkollektivs bestehen jedoch Unsicherheiten, ob es sich bei den eingeschlossenen Patienten tatsächlich um Erwachsene mit einem hohen Rezurrenzrisiko einer CDI handelt, und ob eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insbesondere in Bezug auf das Alter der eingeschlossenen Patienten gegeben ist.

Die in den MODIFY-Studien zugrundeliegenden Risikofaktoren zur Beschreibung eines hohen Rezurrenzrisikos einer CDI sind mit Unsicherheiten behaftet, da es in den Leitlinien keine einheitliche Definition der Faktoren gibt, die ein hohes Rezurrenzrisiko einer CDI bedingen. In Deutschland sind besonders ältere Patienten gefährdet, eine CDI zu entwickeln (Häufigkeitsgipfel bei den über 79-Jährigen<sup>6</sup>). In den MODIFY-Studien war ein relevanter Anteil der Patienten jedoch deutlich jünger (51 % der Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren und lediglich 29 % der Patienten älter als 75 Jahren<sup>7</sup>).

Ferner wird eine CDI-Episode, die innerhalb von zwei Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt, als ein Rückfall der anfänglichen Erkrankung angesehen<sup>8</sup>, die Mehrzahl an Rezurrenzen erfolgt innerhalb dieses Zeitraumes<sup>7</sup>. Daten zu den Patienten, die in den letzten zwei Monaten eine CDI-Episode aufwiesen, fehlen in beiden MODIFY-Studien. Bei dem vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Zeitraum von sechs Monaten bleibt unklar, ob es sich um eine Neuinfektion oder ein Rezidiv handelt. Darüber hinaus wiesen nur ca. 37 % der Patienten in der relevanten Teilpopulation beider Studien in den vergangenen sechs Monaten mindestens eine CDI-Episode auf.

Zusammenfassend bestehen folglich Unsicherheiten bezüglich des eingeschlossenen Patientenkollektivs. Es ist fraglich, ob die Patienten der relevanten Teilpopulation tatsächlich und ausnahmslos ein hohes Rezurrenzrisiko für eine CDI aufweisen. Demnach kann trotz des Vorliegens von zwei randomisierten kontrollierten Studien maximal von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab zur Prävention der Rezurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezurrenzrisiko einer CDI liegen aus den Studien MODIFY I und MODIFY II Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

<sup>4</sup> Häufige UE bis Woche 4 in der SOC  $\geq 5\%$  und im PT  $\geq 3\%$  in mindestens einem Studienarm

<sup>5</sup> Häufige SUE bis Woche 12 in der SOC oder im PT  $\geq 2\%$  in mindestens einem Studienarm

<sup>6</sup> [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/27\\_14.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/27_14.pdf)

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004136/WC500222643.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf)

<sup>8</sup> [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Clostridium.html#doc2393684bodyText11](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText11)

Relevant für die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab ist nur eine Teilpopulation der MODIFY-Studien, nämlich Patienten, die gemäß der Zulassung von Bezlotoxumab ein hohes Rezidivrisiko einer CDI aufweisen.

Zusammenfassend ergeben sich auf Basis der Ergebnisse aus der relevanten Teilpopulation für die Endpunktkategorie Morbidität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Bezlotoxumab für die Endpunkte „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“.

Der Zusatznutzen in diesen Endpunkten wird als gering eingestuft. Zwischen den Behandlungsarmen beider Studien ergibt sich im Endpunkt Wiederauftreten der CDI“ eine absolute Differenz von 12 % bzw. 11,2 % und im Endpunkt „globale Heilung“ eine absolute Differenz von 6,7 % bzw. 14,9 %. Der zusätzliche Effekt von Bezlotoxumab wird daher als moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Prävention der CDI Rezidiv und der globalen Heilung eingestuft.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine auffälligen Differenzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und spezifische UE. Insgesamt ergibt sich bei den Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab im Vergleich zur Kontrolle.

Die Mehrheit der Patienten in den MODIFY-Studien (etwa 80 %) hatte entsprechend der Zarpunkteskala mit < 2 eine leichte bis mittelschwere CDI. Somit erscheint es fraglich, ob die Ergebnisse in den Morbiditätseindpunkten sich in vergleichbarem Ausmaß auch bei Patienten mit einem schweren Verlauf der CDI zeigen würden. Weiterhin bestehen Unsicherheiten in Bezug auf das Alter der eingeschlossenen Population, da in Deutschland das durchschnittliche Erkrankungsalter etwas höher liegt als das der in die Studie eingeschlossenen Patienten, sowie in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunktes „Wiederauftreten der CDI“.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse stellt der G-BA für Bezlotoxumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Prävention der Rezidiv einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Aus Sicht des IQWiG ist die Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar, da keine konkreten Patientenzahlen vorgelegt wurden, sondern lediglich Schätzungen über die Anzahl der Quartale vorliegen, in denen mindestens eine CDI-Episode auftrat. Diese Annäherung ist mit großen Unsicherheiten behaftet, da die Patienten für das betrachtete Jahr (2015) jeweils bis zu viermal eingehen konnten. Darüber hinaus sind die obere und untere Grenze dieser Spanne aus mehreren Gründen unterschätzt:

- Es werden lediglich Quartale berücksichtigt, in denen Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin ambulant als CDI-antibiotische Therapie verordnet wurden. Stationäre Anwendungen wurden nicht berücksichtigt.
- Mit 15 % wird die CDI-Rekurrenzrate angegeben. Gemäß EPAR liegt diese bei 40 %. Es wird davon ausgegangen, dass 15 % unterschätzt sind.
- Es werden Quartale vernachlässigt, auf die keine CDI-Rekurrenz folgt, für die aber Risikofaktoren erfüllt sind und somit ein Risiko für eine CDI-Rekurrenz besteht.

Da plötzliches Auftreten von Diarrhö zu den Hauptsymptomen der behandlungspflichtigen CDI zählt, wird im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen bei rekurrenten Krankheitsverläufen ausgegangen.

Die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers werden trotz der sehr hohen Unsicherheiten berücksichtigt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zinplava® (Wirkstoff: Bezlotoxumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004136/WC500222641.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die empfohlene Dosis von Bezlotoxumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Einmalinfusion (einmalige Anwendung) während der antibakteriellen Therapie gegen eine Clostridium difficile Infektion. Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung

ab 18 Jahren von 77 kg<sup>9</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mirkozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Da die antibiotische Therapie zur Behandlung der Clostridium difficile Infektion sowohl bei der Bezlotoxumab-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Bezlotoxumab	Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG <sup>10</sup>	1	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Bezlotoxumab	10 mg/kg KG <sup>10</sup>	770 mg <sup>9</sup>	1 x 1000 mg	1	1 DFL <sup>11</sup> mit 1000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Bezlotoxumab	3 673,14 €	3 464,87 €

<sup>9</sup> Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [online], 02.08.2018; [Zugriff], 05.09.2018  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>10</sup> Körpergewicht

<sup>11</sup> Durchstechflasche

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 € <sup>12</sup> ; 206,50 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>12</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. Juni 2017, eingegangen am 14. Juni 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. August 2017 statt.

Am 28. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bezlotoxumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bezlotoxumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. **Beschluss**

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bezlotoxumab wie folgt ergänzt:

## **Bezlotoxumab**

Beschluss vom: 20. September 2018  
In Kraft getreten am: 20. September 2018  
BAnz AT 25.10.2018 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18.01.2017):**

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

## Studienergebnisse<sup>14</sup> nach Endpunkten der Studien MODIFY I und MODIFY II

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
MODIFY I	288	26 (9,0)	295	22 (7,5)	1,21 [0,71; 2,07] <sup>a</sup> ; 0,476 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	22 (7,2)	288	30 (10,4)	0,68 [0,40; 1,14] <sup>a</sup> ; 0,141 <sup>b</sup>
Gesamt					0,90 [0,62; 1,31] <sup>c</sup> ; 0,587 <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>					
globale Heilung					
<i>primäre Analyse<sup>e</sup></i>					
MODIFY I	288	159 (55,2)	295	143 (48,5)	1,14 [0,97; 1,33] AD = 6,7 %
MODIFY II	304	188 (61,8)	288	135 (46,9)	1,32 [1,13; 1,53] AD = 14,9 %
Gesamt					1,23 [1,10; 1,37] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<i>sekundäre Analyse<sup>g</sup></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] <sup>f</sup> ; 0,001 <sup>d</sup>
Wiederauftreten der CDI					
<i>primäre Analyse<sup>e</sup></i>					
MODIFY I	288	65 (22,6)	295	102 (34,6)	0,65 [0,50; 0,85] AD = 12 %
MODIFY II	304	59 (19,4)	288	88 (30,6)	0,64 [0,48; 0,85] AD = 11,2 %
Gesamt					0,64 [0,53; 0,78] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<i>sekundäre Analyse<sup>g</sup></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] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>

<sup>14</sup> Die Studienergebnisse beziehen sich auf die relevante Teilpopulation der Patienten, die ein hohes Rezurrenzzisiko einer CDI haben (siehe IQWiG Bericht Nr. 641)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle  RR [95%-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität</b>					
klinische Heilung (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	224 (77,8)	295	245 (83,1)	0,94 [0,86; 1,02] <sup>a</sup> ; 0,119 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	247 (81,3)	288	223 (77,4)	1,05 [0,97; 1,14] <sup>a</sup> ; 0,227 <sup>b</sup>
Gesamt					1,00 [0,94; 1,06] <sup>c</sup> ; 0,907 <sup>d</sup>
Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	84 (29,2)	295	129 (43,7)	0,67 [0,53; 0,84] <sup>a</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	81 (26,6)	288	106 (36,8)	0,73 [0,58; 0,93] <sup>a</sup> ; 0,010 <sup>b</sup>
Gesamt					0,70 [0,59; 0,82] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
Schmerz					
keine relevanten Daten <sup>h</sup>					
CDI-bezogene Hospitalisierungen					
keine relevanten Daten <sup>h</sup>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Endpunkt nicht erhoben					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE 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)	–
SUE nach 12 Wochen					
keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation <sup>i</sup>					
Abbruch wegen UE					
MODIFY I	292	1 (0,3)	299	0 (0)	n. b.
MODIFY II	305	0 (0)	290	0 (0)	n. b.
Gesamt					– <sup>j</sup>
a: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)					
b: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
c: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode					
d: Berechnung des IQWiG					

e: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzrisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden die Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö anteilsmäßig auf die Gruppe an Patienten mit globaler Heilung bzw. mit Wiederauftreten der CDI verteilt.

f: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode

g: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzrisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden alle Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö der Gruppe an Patienten mit Wiederauftreten der CDI zugeordnet.

h: keine relevanten Daten verfügbar

i: Es liegen keine Auswertungen zur Gesamtrate der SUE für die relevante Teilpopulation vor.

j: Aufgrund zu weniger Ereignisse wird keine Metaanalyse gerechnet.

AD: absolute Differenz; CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 6800 – 37 600 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zinplava® (Wirkstoff: Bezlotoxumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. September 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004136/WC500222641.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf)

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bezlotoxumab	3 464,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Bezlotoxumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Donnerstag, 25. Oktober 2018  
BAnz AT 25.10.2018 B2  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Bezlotoxumab**

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bezlotoxumab wie folgt ergänzt:

#### **Bezlotoxumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2017):

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI (siehe Nummer 4.2, 4.4 und 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse<sup>1</sup> nach Endpunkten der Studien MODIFY I und MODIFY II

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
MODIFY I	288	26 (9,0)	295	22 (7,5)	1,21 [0,71; 2,07] <sup>a</sup> ; 0,476 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	22 (7,2)	288	30 (10,4)	0,68 [0,40; 1,14] <sup>a</sup> ; 0,141 <sup>b</sup>
Gesamt					0,90 [0,62; 1,31] <sup>c</sup> ; 0,587 <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>globale Heilung</b>					
<i>primäre Analyse<sup>8</sup></i>					
MODIFY I	288	159 (55,2)	295	143 (48,5)	1,14 [0,97; 1,33] AD = 6,7 %
MODIFY II	304	188 (61,8)	288	135 (46,9)	1,32 [1,13; 1,53] AD = 14,9 %
Gesamt					1,23 [1,10; 1,37] <sup>e</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<i>sekundäre Analyse<sup>9</sup></i>					

<sup>1</sup> Die Studienergebnisse beziehen sich auf die relevante Teilpopulation der Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko einer CDI haben (siehe IQWiG Bericht Nr. 641)



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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] <sup>f</sup> ; 0,001 <sup>d</sup>
<b>Wiederauftreten der CDI</b>					
<i>primäre Analyse<sup>g</sup></i>					
MODIFY I	288	65 (22,6)	295	102 (34,6)	0,65 [0,50; 0,85] AD = 12 %
MODIFY II	304	59 (19,4)	288	88 (30,6)	0,64 [0,48; 0,85] AD= 11,2 %
Gesamt					0,64 [0,53; 0,78] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<i>sekundäre Analyse<sup>g</sup></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] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>					
klinische Heilung (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	224 (77,8)	295	245 (83,1)	0,94 [0,86; 1,02] <sup>a</sup> ; 0,119 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	247 (81,3)	288	223 (77,4)	1,05 [0,97; 1,14] <sup>a</sup> ; 0,227 <sup>b</sup>
Gesamt					1,00 [0,94; 1,06] <sup>c</sup> ; 0,907 <sup>d</sup>
Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	84 (29,2)	295	129 (43,7)	0,67 [0,53; 0,84] <sup>a</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	81 (26,6)	288	106 (36,8)	0,73 [0,58; 0,93] <sup>a</sup> ; 0,010 <sup>b</sup>
Gesamt					0,70 [0,59; 0,82] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<b>Schmerz</b>					
keine relevanten Daten <sup>h</sup>					
CDI-bezogene Hospitalisierungen					
keine relevanten Daten <sup>h</sup>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UE 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)	-
SUE nach 12 Wochen					





Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation <sup>1</sup>					
Abbruch wegen UE					
MODIFY I	292	1 (0,3)	299	0 (0)	n. b.
MODIFY II	305	0 (0)	290	0 (0)	n. b.
Gesamt					- ]

- a: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
- b: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
- c: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode
- d: Berechnung des IQWiG
- e: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzrisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden die Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö anteilmäßig auf die Gruppe an Patienten mit globaler Heilung bzw. mit Wiederauftreten der CDI verteilt.
- f: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode
- g: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzrisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden alle Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö der Gruppe an Patienten mit Wiederauftreten der CDI zugeordnet.
- h: keine relevanten Daten verfügbar
- i: Es liegen keine Auswertungen zur Gesamtrate der SUE für die relevante Teilpopulation vor.
- j: Aufgrund zu weniger Ereignisse wird keine Metaanalyse gerechnet.
- AD: absolute Differenz; CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 6 800 bis 37 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zinplava® (Wirkstoff: Bezlotoxumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. September 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004136/WC500222641.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf)

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bezlotoxumab	3 464,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Bezlotoxumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Bezlotoxumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bezlotoxumab



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bezlotoxumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bezlotoxumab
- **Handelsname:** Zinplava®
- **Therapeutisches Gebiet:** Clostridium difficile Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.07.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.07.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-353)

- [Modul 1 \(714,6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2372/2018-03-27\\_Modul1\\_Bezlotoxumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2372/2018-03-27_Modul1_Bezlotoxumab.pdf))
- [Modul 2 \(725,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2373/2018-03-27\\_Modul2\\_Bezlotoxumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2373/2018-03-27_Modul2_Bezlotoxumab.pdf))
- [Modul 3 \(1,8 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2374/2018-03-27\\_Modul3A\\_Bezlotoxumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2374/2018-03-27_Modul3A_Bezlotoxumab.pdf))
- [Modul 4 \(4,1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2375/2018-03-28\\_Modul4A\\_Bezlotoxumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2375/2018-03-28_Modul4A_Bezlotoxumab.pdf))

- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(1,7 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2378/Unterlage-nach-Kapitel5\\_%C2%A717-Abs1-VerfO\\_Bezlotoxumab-D-353.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2378/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_Bezlotoxumab-D-353.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### [Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,0 MB, PDF\)](#)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2377/2018-04-01\\_Informationen-zVT\\_Bezlotoxumab-D-353.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2377/2018-04-01_Informationen-zVT_Bezlotoxumab-D-353.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bezlotoxumab Zinplava®)

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenrisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenrisiko ist

- Beobachtendes Abwarten.

Stand der Information: August 2017

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(821,9 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2376/2018-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Bezlotoxumab-D-353.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2376/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bezlotoxumab-D-353.pdf))

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.07.2018
- Mündliche Anhörung: 06.08.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.07.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Bezlotoxumab%20-%202018-04-01-D-353>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bezlotoxumab - 2018-04-01-D-353*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.08.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.08.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Bezlotoxumab

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	23.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	19.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	23.07.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.07.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Rettelbach, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Weißflog, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Brüderl, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Escher, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)</b>						
Ostermann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Vehreschild, Fr. Priv.-Doz. Dr. (DGI)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)</b>						
Rasch, Hr. Dr..	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH**

Datum	23.07.2018
Stellungnahme zu	Bezlotoxumab/ZINPLAVA®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

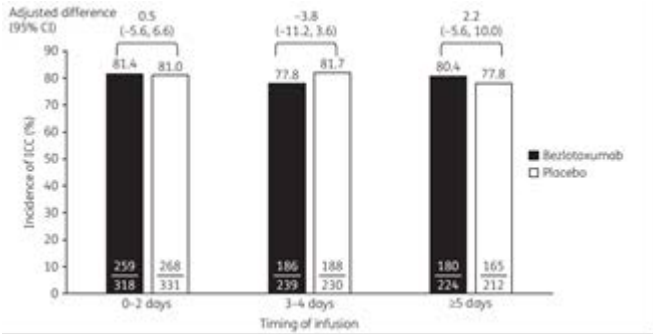
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S: 53, Z. 35ff	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung übereinstimmend mit MSD fest, dass das „Wiederauftreten der Clostridium difficile Infektion (CDI)“ in der zu bewertenden Indikation das zentrale Behandlungsziel darstellt und patientenrelevant ist. Als methodische Schwäche dieses Endpunkts wird dabei angeführt, die Interpretation des Endpunktes hänge stark vom Ergebnis zur klinischen Heilung ab und eine Voraussetzung für die sichere Interpretation wäre, dass Bezlotoxumab keinen Einfluss auf das Ergebnis der antibakteriellen Therapie, d.h. auf den Endpunkt „Klinische Heilung“ habe.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ ist eindeutig patientenrelevant und kann aus Sicht von MSD sicher als unabhängiger Endpunkt interpretiert werden, da Bezlotoxumab die klinische Heilung nicht beeinflusst. Dies begründet sich wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigt sich für den Endpunkt „Klinische Heilung“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko liegt bei 1,00</li> </ul>	<p>In beiden Studien wurden jeweils vier a priori definierte Morbiditätsendpunkte erhoben: „klinische Heilung“, „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“. Diese Endpunkte bilden untereinander aufgrund einer engen inhaltlichen Gegenseitigkeit eine sogenannte Endpunktkaskade. Hierbei leiten sich ausgehend vom ersten Endpunkt „klinische Heilung“ die nachfolgenden Morbiditätsendpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“ sequentiell voneinander ab.</p> <p><i>Wiederauftreten der CDI</i></p> <p>Das „Wiederauftreten der CDI“ als dritter Morbiditätsendpunkt war definiert als erneutes Auftreten von Diarrhö (≥ 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) bei gleichzeitigem positivem Stuhltest auf Clostridium difficile bis zur zwölften Woche nach Abheilen der initialen CDI-Episode. Demzufolge ist dieser Endpunkt nur derjenigen Teilpopulation zuzuordnen, bei der eine klinische Heilung erzielt wurde, und wird daher durch die Morbiditätsendpunkte „klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der Diarrhö“ bedingt.</p> <p>Analog zum „Wiederauftreten der Diarrhö“ wurden diejenigen Patienten, die entsprechend der Definition als „klinisch nicht geheilt“ eingestuft worden waren, nicht als Ereignis in „Wiederauftreten der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>(siehe Dossier, Modul 4 (1): RR [95%] von 1,00 [0,95; 1,05], (p=0,884)).</p> <p>In einer post hoc Analyse der Studien MODIFY I und II wurde der zeitliche Einfluss der Bezlotoxumab-Gabe untersucht. Hier zeigt sich, dass die Rate der „Klinischen Heilung“ der initialen Episode in allen Gruppen vergleichbar war, unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe von Bezlotoxumab (Range 77.8% - 81.4% für Bezlotoxumab und 77.8% - 81.7% für Placebo) (2).</p>  <table border="1" data-bbox="387 914 1037 1249"> <caption>Adjusted difference (95% CI) for Incidence of ICC (%)</caption> <thead> <tr> <th>Timing of infusion</th> <th>Bezlotoxumab (%)</th> <th>Placebo (%)</th> <th>Adjusted difference (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-2 days</td> <td>81.4</td> <td>81.0</td> <td>0.5 (-5.6, 6.6)</td> </tr> <tr> <td>3-4 days</td> <td>77.8</td> <td>81.7</td> <td>-3.8 (-11.2, 3.6)</td> </tr> <tr> <td>≥5 days</td> <td>80.4</td> <td>77.8</td> <td>2.2 (-5.6, 10.0)</td> </tr> </tbody> </table>	Timing of infusion	Bezlotoxumab (%)	Placebo (%)	Adjusted difference (95% CI)	0-2 days	81.4	81.0	0.5 (-5.6, 6.6)	3-4 days	77.8	81.7	-3.8 (-11.2, 3.6)	≥5 days	80.4	77.8	2.2 (-5.6, 10.0)	<p>CDI“ berücksichtigt, und daher so gewertet, als ob sie kein „Wiederauftreten der CDI“ hatten.</p> <p>Die Verhinderung einer erneuten Episode der CDI, welche ein zentrales Behandlungsziel in der Prävention einer CDI-Rekurrenz darstellt, wird über diesen Endpunkt abgebildet. Für das „Wiederauftreten der CDI“ zeigt sich in der Metaanalyse beider Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo (relatives Risiko RR = 0,64 [95%-KI: 0,53; 0,78]; p &lt; 0,001; in der primären Analyse bzw. RR = 0,71 [95%-KI: 0,59; 0,85]; p &lt; 0,001 in der sekundären Analyse). Der Effekt Bezlotoxumabs auf die Prävention des Wiederauftretens der CDI wird als moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingestuft (absolute Differenz 12 % bzw. 11,2 %).</p> <p>Das „Wiederauftreten der CDI“ birgt jedoch Schwächen aufgrund der Abhängigkeit vom Ergebnis des ersten Endpunktes „klinischer Heilung“. Ein möglicherweise negativer Einfluss Bezlotoxumabs auf die klinische Heilung, im Sinne einer verringerten Anzahl von Patienten mit „klinischer Heilung“, würde ein verringertes Risiko für das „Wiederauftreten der CDI“ nach sich ziehen, denn je seltener die „klinische Heilung“ erzielt wird, desto seltener kann das „Wiederauftreten einer CDI“ überhaupt als Ereignis einfließen.</p>
Timing of infusion	Bezlotoxumab (%)	Placebo (%)	Adjusted difference (95% CI)															
0-2 days	81.4	81.0	0.5 (-5.6, 6.6)															
3-4 days	77.8	81.7	-3.8 (-11.2, 3.6)															
≥5 days	80.4	77.8	2.2 (-5.6, 10.0)															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bezlotoxumab ist zur Prävention einer rekurrenten CDI zugelassen. Der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ ist damit in der zu bewertenden Indikation das zentrale Behandlungsziel und der relevante Morbiditätsendpunkt um den Erfolg einer Prävention beurteilen zu können Ein möglicher Einfluss auf das Ergebnis der antibakteriellen Therapie, d.h. auf den Endpunkt „Klinische Heilung“ liegt nicht vor, sodass der Endpunkt sicher interpretiert werden kann. Im Ergebnis zeigt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für eine Prävention einer rekurrenten CDI mit Bezlotoxumab.</b></p>	
S. 55, Z. 12f.	<p><b>Anmerkung:</b> Da bei dem Endpunkt Globale Heilung der mögliche Einfluss von Bezlotoxumab auf die klinische Heilung im Ergebnis in gleicher Richtung mitberücksichtigt wird, ist aus Sicht des IQWiG der Endpunkt Globale Heilung dem Endpunkt Wiederauftreten der CDI methodisch vorzuziehen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> MSD ist der Ansicht, dass für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangig der patientenrelevante Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ herangezogen werden sollte. Dies begründet sich wie folgt:</p>	<p><i>Globale Heilung</i> Der vierte Morbiditätsendpunkt „globale Heilung“ wird als kombinierte sequentielle Auswertung der beiden Endpunkte „klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“ abgebildet. Einerseits wurden Patienten für diesen Endpunkt als Ereignis gewertet, wenn sie nach „Wiederauftreten der Diarrhö“ anhand eines Stuhltests negativ auf Clostridium difficile getestet wurden. Andererseits wurden diejenigen Patienten auch als Ereignis berücksichtigt, bei denen sich keine erneute Diarrhö nach „klinischer Heilung“ der initialen CDI-Episode ereignete.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es handelt sich bei dem patientenrelevanten Endpunkt Globale Heilung um einen Kombinationsendpunkt, in dem die beiden Fragestellungen „Behandlung“ und „Prävention“ vermischt werden (Modul 4, S. 42). Bezlotoxumab ist jedoch zur Prävention einer rekurrenten CDI zugelassen (3).</li> <li>• Eine Beeinflussung der klinischen Heilung durch Bezlotoxumab liegt <u>nicht</u> vor (s.o.). Eine Berücksichtigung des Einflusses von Bezlotoxumab auf die klinische Heilung ist somit nicht notwendig.</li> <li>• Der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ entspricht der sequentiellen Auswertung der klinischen Heilung und dem erneuten Auftreten einer Diarrhö in Verbindung mit einem positiven Stuhltest auf toxisches Clostridium difficile. Eine Betrachtung dieses Endpunkts gemeinsam mit der globalen Heilung ist aus Sicht von MSD für die Beurteilung von Bezlotoxumab nicht sinnvoll, da im Endpunkt Globale Heilung auch Patienten mitberücksichtigt sind, die aufgrund der antibakteriellen Behandlung alleine als geheilt zu betrachten sind.</li> </ul> <p><b>Zentraler patientenrelevanter Endpunkt zur Bewertung von Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI stellt für MSD nach wie vor das „Wiederauftreten der CDI“ dar. Daraus lässt</b></p>	<p>Der Endpunkt „globale Heilung“ hat methodische Vorteile gegenüber dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI, da er einen möglichen Einfluss Bezlotoxumabs auf den ersten Endpunkt „klinische Heilung“ in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Aus diesem Grund wird dem Endpunkt „globale Heilung“ für die Interpretation der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab eine besondere Bedeutung zugesprochen.</p> <p>Bei einem positiven Effekt Bezlotoxumabs, der sich sowohl in „Wiederauftreten der Diarrhö“ als auch in „Wiederauftreten der CDI“ zeigt, handelt es sich nicht um einen zusätzlichen Vorteil des Wirkstoffs. Dies beruht darauf, dass das „Wiederauftreten der CDI“ auf das „Wiederauftreten der Diarrhö“ aufbaut und daher sich die Ergebnisse aus beiden Endpunkten teilweise überschneiden. Der beobachtete Vorteil ist demnach auf den positiven Effekt von Bezlotoxumab auf den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ zurückzuführen.</p>



Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b>sich auf Basis der im Dossier dargestellten Daten ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Bezlotoxumab ableiten.</b></p>	
<p>S. 57, Z. 30ff.</p>	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen wird vom IQWiG nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Es werden zwei Hauptkritikpunkte in der Nutzenbewertung angeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. „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.“</li> <li>2. „Die anderen beiden Punkte [...] erscheinen ebenfalls fraglich, da nur aufgrund einer zeitlichen Korrelation einer CDI-Rekurrenz und einer Hospitalisierung nicht auf den Grund der Hospitalisierung geschlossen werden kann.“</li> </ol>	<p>Die Aussagekraft des Endpunkts lässt sich aufgrund methodischer Schwächen nicht abschließend bewerten. U.a. kann nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden, inwiefern tatsächlich eine CDI der Grund für die Hospitalisierung war. Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung konnten die bestehenden Unsicherheiten diesbezüglich nicht geklärt werden. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt für die frühe Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu Punkt 1:</p> <p>Eine Hospitalisierung ist eines der Kriterien zur Definition eines schwerwiegenden Ereignisses und war auch entsprechend in den Studien MODIFY I und II umgesetzt. Eine CDI, die zur Hospitalisierung führte, wurde somit als SUE berichtet. Daher ist davon auszugehen, dass alle CDI-bedingten Hospitalisierungen erfasst wurden.</p> <p>Für die im Dossier dargestellte Analyse wurden aus allen Hospitalisierungen diejenigen ausgewählt, die aufgrund ihrer Entlassdiagnose eine Assoziation zu einer CDI zulassen. Bei der Auswahl der Begriffe wurde das folgende Vorgehen zur Definition der CDI-assoziierten Hospitalisierungen angewendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zunächst wurden alle in den Patientenfragebögen erfassten Entlassdiagnosen extrahiert.</li> <li>2. Um den folgenden Review durch die klinische Fachabteilung bei MSD zu erleichtern, wurde die Liste aufgeteilt in (i) eingeschlossen und (ii) ausgeschlossen. Dies erfolgte im statistischen Analyseprogramm mithilfe von Wildcards, die es ermöglichen, verschiedene Schreibweisen oder Synonyme durch eine abgekürzte Suchabfrage abzudecken. Beispielsweise wird durch die Wildcard C.DIFF* sowohl die Eintragung C.DIFF INFECTION als auch C.DIFFICILE INFECTION abgedeckt.</li> </ol>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"><li>3. Beide Listen wurden von der klinischen Fachabteilung bei MSD überprüft (4).</li><li>4. Um die medizinisch ausgewählten Begriffe erneut im statistischen Analyseprogramm extrahieren zu können, wurden die Wildcards entsprechend dem medizinischen Review angepasst. Diese entstandene Liste an Wildcards findet sich im Dossier in Modul 4.</li><li>5. Abschließend wurden die relevanten Begriffe in zeitlichen Zusammenhang mit der Hospitalisierung gebracht und die im Dossier dargestellten Analysen durchgeführt.</li></ol> <p>Zu Punkt 2:</p> <p>In den Studien MODIFY I und MODIFY II waren der Endpunkt „CDI-assoziierte Hospitalisierungen“ nicht prä-spezifiziert, insbesondere wurden die Gründe für eine Hospitalisierung nicht prospektiv erfasst. Für die Nutzenbewertung erfolgte somit eine Annäherung an diesen Endpunkt, indem ein Zeitfenster definiert wurde, in dem die beiden Ereignisse „CDI“ und „Hospitalisierung“ liegen. Es handelt sich somit um eine zeitliche Assoziation, ein Kausalzusammenhang wird nicht postuliert.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurde nun in Reaktion auf die Nutzenbewertung eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt (5).</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegensatz zur primären Analyse wurde nicht die Entlassdiagnose als Assoziation zu einer CDI herangezogen, sondern SUE die zu einer Hospitalisierung führten. Analog zu den Analysen in Modul 4 des eingereichten Dossiers wurde die Analyse in Abhängigkeit vom Hospitalisierungsstatus zur Baseline-Visite (Randomisierungsstrata: ambulant vs. stationär) durchgeführt. Als CDI-assoziierte Hospitalisierung wurden stationäre Aufenthalte mit einer Minimaldauer von einem Tag angesehen, die alle der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme in das Krankenhaus am Tag oder Tag nach der Infusion und vor oder an Tag 84 (Woche 12).</li> <li>• Die Einweisung in das Krankenhaus erfolgte aufgrund eines SUE.</li> <li>• Das entsprechende SUE war als CDI kodiert (entsprechende Begriffe wie in der ursprünglichen Analyse definiert).</li> </ul> <p>Diese Ergebnisse sind in Anhang A sowohl für die Gesamtstudie als auch die Hochrisikopatienten dargestellt und zeigen konsistente Ergebnisse zu den Analysen des Dossiers: Für CDI-assoziierte Re-Hospitalisierungen (stationär) zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo mit dem Ausmaß erheblich (RR [95%]-KI: 0,36 [0,20; 0,64]).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Aus Sicht von MSD erfolgte die Herleitung der CDI-assoziierten Hospitalisierungen transparent und nachvollziehbar, sodass die Ergebnisse für diesen Endpunkt zu berücksichtigen sind. Die Sensitivitätsanalyse, die in Reaktion auf die Nutzenbewertung durchgeführt wurde, bestätigt das Ergebnis der primären Analyse: Für CDI-assoziierte Re-Hospitalisierungen (stationär) zeigt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</b></p>	
<p>S. 30, Z. 6 ff.</p> <p>S. 31, Z. 2 ff.</p>	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p>„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.“ [...]</p> <p>„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</p>	<p><b>SUE</b></p> <p>Bei der Erfassung der SUE im Dossier wurden gleichzeitig Ereignisse mitberücksichtigt, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind. In der SOC<sup>15</sup> Infektionen und parasitäre Erkrankungen wird beispielsweise der PT<sup>16</sup> Clostridium difficile Infektion als eines der häufigen SUE aufgeführt. Demzufolge sind die Ereignisse zu den Infektionen und parasitären Erkrankungen sowohl in den Ergebnissen der Kategorie Morbidität als auch in den Nebenwirkungen enthalten, was eine Doppelerfassung derselben Ereignisse in beiden Endpunktkategorien darstellt. Eine valide Interpretation der Ergebnisse ist dadurch nicht möglich.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten kann ein höherer oder geringerer Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUE (ohne</p>

<sup>15</sup> SOC: System Organ Class

<sup>16</sup> PT: bevorzugter Begriff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse in dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf als im Placeboarm. Daher ist ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs nicht auszuschließen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Eine eindeutige Trennung von therapiebedingten und krankheitsbedingten unerwünschten Ereignissen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich. Dennoch wurde in Reaktion auf die Nutzenbewertung der Versuch unternommen, die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen entsprechend der Kritik erneut auszuwerten (6). Hierbei werden Ereignisse, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind, ausgeschlossen. In der Nutzenbewertung schlug das IQWiG hierfür die Begriffe Abdominalschmerz, Diarrhö und CDI-Rekurrenz vor. Auf Basis dieser Begriffe wurden mögliche, damit zusammenhängende oder ähnliche Begriffe extrahiert und die Richtigkeit des Ausschlusses medizinisch überprüft. Es wurden die folgenden Begriffe betrachtet. Die Begriffe, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert angesehen und für die folgende Analyse der unerwünschten Ereignisse ausgeschlossen werden, sind mit * gekennzeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominal abscess</li> <li>- Abdominal discomfort*</li> <li>- Abdominal distension*</li> </ul>	<p>Miterfassung der Ereignisse zum Wiederauftreten der CDI) jedoch ausgeschlossen werden: Selbst unter der zuungunsten von Bezlotoxumab getroffenen Annahme, dass alle CDI Ereignisse im Placebo-Arm auf die Rekurrenz der CDI zurückzuführen sind, während alle CDI Ereignisse im Bezlotoxumab-Arm tatsächlich SUE abbilden, kann ein höherer Schaden von Bezlotoxumab ausgeschlossen werden.</p> <p>Auch die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu den SUE ohne Erfassung von Ereignissen zum Wiederauftreten der CDI sind aufgrund von methodischen Schwächen nicht aussagekräftig und daher nicht verwertbar.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominal hernia</li> <li>- Abdominal infection*</li> <li>- Abdominal pain*</li> <li>- Abdominal pain lower*</li> <li>- Abdominal pain upper*</li> <li>- Abdominal tenderness*</li> <li>- Abdominal wall mass*</li> <li>- Acute abdomen*</li> <li>- Clostridium difficile infection*</li> <li>- Clostridium difficile sepsis*</li> <li>- Diarrhoea*</li> <li>- Diarrhoea haemorrhagic*</li> <li>- Intra-abdominal haematoma</li> <li>- Post procedural diarrhea*</li> <li>- Rhabdomyolysis</li> </ul> <p>Zusammenfassend zeigen sich aus der neuen Analyse folgende Ergebnisse (Details siehe Anhang B):</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sowohl für unerwünschte Ereignisse als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo (siehe Table 5 und Table 6).</li> <li>• Auch auf Ebene der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Table 7 und Table 8). Besonders für die in der Nutzenbewertung angesprochene SOC „gastrointestinale Erkrankungen“ kann sowohl im Rahmen der unerwünschten als auch der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein negativer Effekt von Bezlotoxumab ausgeschlossen werden.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Für SUE kann bestätigt werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo vorliegt. Ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs kann ausgeschlossen werden, auch hier liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.</p>	
S.68, Z. 4 ff	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG hält in seiner Nutzenbewertung fest, dass die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet zwar vollständig, jedoch weitgehend nicht nachvollziehbar sei. In der Gesamtschau stellen</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Aus Sicht des IQWiG ist die Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahlen des pharmazeutischen</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus Sicht des IQWiG sowohl die untere als auch die obere Grenze eine Unterschätzung dar.</p> <p>Zuverlässige Daten zur Epidemiologie der CDI, die eine gute Abschätzung der Anzahl der Hochrisikopatienten für eine Rekurrenz erlauben, liegen nicht vor. MSD hat daher ein Modell angewandt, um eine obere und eine untere Grenze der betroffenen GKV-Population abzuschätzen.</p> <p>Für die Abschätzung der Anzahl von CDI-Fällen mit Antibiotikagabe ist MSD dem Ansatz gefolgt, den der G-BA in seiner Nutzenbewertung zu Fidaxomycin vom 04.07.2013 beschrieben hat (7). Statt der Auswertung des Morbi-RSA-Datensatzes den der G-BA zur Analyse herangezogen hat, musste die Auswertung auf Grundlage der Stichprobe der Deutschen Forschungsdatenbank durchgeführt werden (siehe Modul 3A, (8)), da die Morbi-RSA Daten zum jetzigen Zeitpunkt für uns nicht zugänglich sind. Der G-BA hat dabei Patienten einbezogen, die neben einer ambulanten oder stationären CDI-Diagnose eine ambulante Verordnung von Metronidazol oder Vancomycin erhalten haben. MSD hat zusätzlich Patienten eingeschlossen, die zur Antibiotikatherapie bei der Diagnose einer CDI Fidaxomycin erhalten haben, das bei der o.a. Nutzenbewertung durch den G-BA noch nicht eingeschlossen werden konnte.</p>	<p>Unternehmers nicht nachvollziehbar, da keine konkreten Patientenzahlen vorgelegt wurden, sondern lediglich Schätzungen über die Anzahl der Quartale vorliegen, in denen mindestens eine CDI-Episode auftrat. Diese Annäherung ist mit großen Unsicherheiten behaftet, da die Patienten für das betrachtete Jahr (2015) jeweils bis zu viermal eingehen konnten. Darüber hinaus sind die obere und untere Grenze dieser Spanne aus mehreren Gründen unterschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es werden lediglich Quartale berücksichtigt, in denen Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin ambulant als CDI-antibiotische Therapie verordnet wurden. Stationäre Anwendungen wurden nicht berücksichtigt.</li> <li>- Mit 15 % wird die CDI-Rekurrenzzrate angegeben. Gemäß EPAR liegt diese bei 40 %. Es wird davon ausgegangen, dass 15 % unterschätzt sind.</li> <li>- Es werden Quartale vernachlässigt, auf die keine CDI-Rekurrenz folgt, für die aber Risikofaktoren erfüllt sind und somit ein Risiko für eine CDI-Rekurrenz besteht.</li> </ul> <p>Da plötzliches Auftreten von Diarrhö zu den Hauptsymptomen der behandlungspflichtigen CDI zählt, wird im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen bei rekurrenten Krankheitsverläufen ausgegangen.</p> <p>Die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers werden trotz der sehr hohen Unsicherheiten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Obergrenze kann aus der Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung durch die gewählte Methode nur über- nicht aber unterschätzt sein. Die Untergrenze wurde konservativ betrachtet Die tatsächliche Patientenzahl wird somit sicher von der von MSD angegebenen Spanne erfasst. Dies begründet sich wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nichtberücksichtigung stationärer Verordnung von Antibiotika</u> : Sowohl die Daten der Deutschen Forschungsdatenbank als auch die Morbi-RSA-Daten können die Verordnungen von Antibiotika im stationären Bereich nicht erfassen. Daher unterschätzt diese Auswertung tatsächlich die Größe der Zielpopulation, die eine Antibiotikatherapie für CDI im ambulanten oder stationären Sektor erhält. Das hat MSD im Dossier auch entsprechend ausgeführt. <p>Wie in der Fachinformation für Zinplava festgehalten, muss Bezlotoxumab während der Antibiotikatherapie gegeben werden. Patienten, für die keine Antibiotikatherapie im ambulanten Sektor dokumentiert ist, kommen daher auch nicht für die Gabe von Bezlotoxumab in der ambulanten</p> </li> </ul>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgung infrage. Dies ist analog zum Verfahren des G-BA, der mit seiner Methodik ebenfalls die Patienten ausschließt, die Antibiotikatherapie ausschließlich im stationären Sektor erhalten.</p> <p><i>Da der Gesetzlichen Krankenversicherung nur für Patienten in der ambulanten Versorgung Kosten durch die Verordnung von Bezlotoxumab entstehen, ist diese mögliche Unterschätzung der Patientenzahlen jedoch bedeutungslos für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten für die Gesetzliche Krankenversicherung und wird daher nicht weiter betrachtet.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Teicoplanin nicht als mögliche Antibiotikatherapie der CDI berücksichtigt:</u></li> </ul> <p>Teicoplanin, das laut Lauer-Taxe mindestens seit dem 1.1.1989 verfügbar ist (Abfrage vom 10.07.2018, Datenstand 01.07.2018. Ausbietungsdatum aller im Apothekenmarkt verfügbaren Targocid Produkte ist der 01.01.1989), ist zwar zur Behandlung der CDI zugelassen, wird jedoch in den Leitlinien nicht empfohlen (9),(10) und wurde auch vom G-BA in seiner Abschätzung in der Fidaxomycin-Nutzenbewertung im Jahr 2013 nicht erwähnt. Teicoplanin ist ausschließlich zur i.v.-Gabe verfügbar.</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten, die ambulante Teicoplanin-Verordnungen zur Behandlung einer CDI-Episode erhalten, vernachlässigbar gering ist.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Patienten, die einen hypervirulenten Stamm (einschließlich Ribotyp 027) als einzigen Risikofaktor besitzen, in der Auswertung nicht erfasst:</u> Diese Patienten haben ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung (11). <i>Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass bei der großen Mehrheit dieser Patienten zugleich ein schwerer Verlauf der CDI als weiterer Risikofaktor auftritt. Damit dürfte das Ausmaß einer eventuellen Unterschätzung sehr gering sein.</i></li> <li>• <u>Anzahl der CDI-Episoden mit Antibiotikatherapie höher als die Anzahl der Quartale:</u> Die Fachinformation von Zinplava weist an mehreren Stellen, u.a. in Abschnitt 4.2 und 4.4, darauf hin, dass Daten zur Wirksamkeit bei wiederholter Gabe von Zinplava nicht</li> </ul>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegen, insofern kann eine mehrfache Anwendung nicht als indikationsgemäß angesehen werden (3). Eine mehrfache Anwendung innerhalb eines Quartals wird in keinem Fall durch klinische Daten gestützt, denn der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien war das Wiederauftreten einer CDI bis Woche 12 nach Gabe von Bezlotoxumab. Patienten, die innerhalb von 12 Wochen eine Rekurrenz erlitten, wurden in den Zulassungsstudien als Prophylaxeversager gewertet.</p> <p><i>Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine wiederholte Gabe von Bezlotoxumab beim selben Patienten, insbesondere im selben Quartal, nur in extrem seltenen Ausnahmefällen erfolgen wird. Daher stellt die Anzahl der Quartale die wesentlich bessere Abschätzungsgröße dar als die Anzahl der CDI-Episoden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Berechnungen gründet auf Anzahl der Quartale mit CDI-Episoden statt auf der tatsächlichen Anzahl der Patienten:</u></li> </ul> <p>Im feingranulierten Datensatz der Deutschen Forschungsdatenbank finden sich bei Summierung der</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quartale 1126 Patienten, in denen CDI-Episoden antibiotisch behandelt wurden. Davon sind in 84 Fällen beim selben Patienten CDI-Episoden in mehreren Quartalen aufgetreten. Die Anzahl der tatsächlichen Patienten beträgt 1042.</p> <p><i>Durch die Betrachtung von Quartalen statt individuellen Patienten im Dossier kann es entsprechend zu einer Überschätzung der Zahl der Patienten um 8,1% kommen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Zusätzlich Kinder und Jugendliche in die Berechnung eingeschlossen:</u></li></ul> <p>Tatsächlich enthält der Datensatz Patienten aller Altersstufen. Laut Infektionsepidemischem Jahrbuch 2016 des RKI (12) beträgt der Anteil der Fälle bei unter 40-jährigen nur 2,4% an der Gesamtzahl der gemeldeten schweren CDI Fälle.</p> <p><i>Die durch den Einschluss von Kindern und Jugendlichen hervorgerufene Überschätzung ist also gering.</i></p> <p><b>Die mögliche Überschätzung durch Einschluss von Kindern und Jugendlichen und die Betrachtung von Quartalen gleicht aus Sicht von MSD die mögliche Unterschätzung durch die Nicht-Erfassung von Einzelfällen mit Teicoplanin-Gabe oder</b></p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>einem hypervirulenten Stamm als einzigem Risikofaktor mehr als aus. Die Untergrenze wurde bewußt konservativ angesetzt.  Somit stellt aus Sicht von MSD die im Dossier angegebene Spanne der Patienten im für Bezlotoxumab zugelassenen Anwendungsgebiet eine gute Annäherung an die zu erwartenden Patientenzahlen dar.</b>	

A. Anhang A

Table 1: Analysis of Outpatients with a Hospitalization Following Infusion  
(Full Analysis Set)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	Patients with Event n (%)		Patients with Event n (%)		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>		N <sup>b</sup>				
CDI-associated hospitalization through week 12	251	4 (1.6)	253	4 (1.6)	0.99 [0.25; 3.90]	0.991	-0.01 [-2.73; 2.66]
<p>a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)            b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)            c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)            d: Two-sided p-value based on Wald test            e: Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)            CDI: <i>Clostridium Difficile</i> Infection; CI: confidence interval; SoC: Standard of Care.</p>							

Table 2: Analysis of Inpatients with a Re-Hospitalization Following Infusion  
(Full Analysis Set)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	Patients with Event n (%)		Patients with Event n (%)		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>		N <sup>b</sup>				
CDI-associated hospitalization through week 12	530	15 (2.8)	520	41 (7.9)	0.36 [0.20; 0.64]	0.001	-5.06 [-7.99; -2.39]
<p>a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)            b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)            c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)            d: Two-sided p-value based on Wald test            e: Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)            CDI: <i>Clostridium Difficile</i> Infection; CI: confidence interval; SoC: Standard of Care.</p>							



Table 3: Analysis of High Risk Outpatients with a Hospitalization Following Infusion  
(Full Analysis Set)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	Patients with Event n (%)		Patients with Event n (%)		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>		N <sup>b</sup>				
CDI-associated hospitalization through week 12	157	3 (1.9)	161	3 (1.9)	1.06 [0.22; 5.05]	0.940	0.11 [-3.80; 4.13]
<p>a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)  b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)  c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)  d: Two-sided p-value based on Wald test  e: Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)  CDI: <i>Clostridium Difficile</i> Infection; CI: confidence interval; SoC: Standard of Care.</p>							

Table 4: Analysis of High Risk Inpatients with a Re-Hospitalization Following Infusion  
(Full Analysis Set)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	Patients with Event n (%)		Patients with Event n (%)		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>		N <sup>b</sup>				
CDI-associated hospitalization through week 12	435	14 (3.2)	422	39 (9.2)	0.34 [0.19; 0.62]	< 0.001	-6.14 [-9.64; -2.96]
<p>a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)  b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)  c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)  d: Two-sided p-value based on Wald test  e: Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin)  CDI: <i>Clostridium Difficile</i> Infection; CI: confidence interval; SoC: Standard of Care.</p>							

B. Anhang B

Table 5: Summary of High Risk Patients with Adverse Events Not Associated to CDI  
 During 4 Weeks Following Infusion  
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)  
 (All-Patients-as-Treated)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
Adverse event through week 4	597	341 (57.1)	589	331 (56.2)	1.02 [0.92; 1.12]	0.808	0.92 [-4.71; 6.55]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)  
 b: Number of patients: All-Patients-as-Treated (APaT)  
 c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell  
 d: CSZ method  
 e: Miettinen and Nurminen method  
 CDI-associated events were excluded  
 CI: confidence interval.

Table 6: Summary of High Risk Patients with Serious Adverse Events Not Associated to CDI  
 During 12 Weeks Following Infusion  
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)  
 (All-Patients-as-Treated)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p- Value <sup>d</sup>	
Serious adverse event through week 12	597	173 (29.0)	589	178 (30.2)	0.96 [0.80; 1.14]	0.683	-1.24 [-6.44; 3.95]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)  
 b: Number of patients: All-Patients-as-Treated (APaT)  
 c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell  
 d: CSZ method  
 e: Miettinen and Nurminen method  
 CDI-associated events were excluded  
 CI: confidence interval.

Table 7: Summary of High Risk Patients with Adverse Event Not Associated to CDI by System Organ Class  
 During 4 Weeks Following Infusion  
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)  
 (All-Patients-as-Treated)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	Patients with		Patients with		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>	Event n (%)	N <sup>b</sup>	Event n (%)			
Blood and lymphatic system disorders	597	26 (4.4)	589	22 (3.7)	1.17 [0.67; 2.03]	0.683	0.62 [-1.68; 2.95]
Cardiac disorders	597	27 (4.5)	589	35 (5.9)	0.76 [0.47; 1.24]	0.292	-1.42 [-4.05; 1.14]
Ear and labyrinth disorders	597	2 (0.3)	589	4 (0.7)	0.51 [0.10; 2.51]	0.531	-0.34 [-1.44; 0.61]
Endocrine disorders	597	2 (0.3)	589	1 (0.2)	1.92 [0.20; 18.53]	0.683	0.17 [-0.65; 1.06]
Eye disorders	597	7 (1.2)	589	8 (1.4)	0.86 [0.32; 2.37]	0.832	-0.19 [-1.62; 1.21]
Gastrointestinal disorders	597	94 (15.7)	589	75 (12.7)	1.24 [0.93; 1.64]	0.142	3.01 [-0.98; 7.01]
General disorders and administration site conditions	597	92 (15.4)	589	75 (12.7)	1.21 [0.91; 1.61]	0.248	2.68 [-1.29; 6.66]
Hepatobiliary disorders	597	6 (1.0)	589	6 (1.0)	0.99 [0.32; 3.07]	> 0.999	-0.01 [-1.32; 1.28]
Immune system disorders	597	3 (0.5)	589	2 (0.3)	1.47 [0.25; 8.53]	0.753	0.16 [-0.78; 1.17]
Infections and infestations	597	109 (18.3)	589	112 (19.0)	0.96 [0.76; 1.22]	0.805	-0.76 [-5.21; 3.68]
Injury, poisoning and procedural complications	597	19 (3.2)	589	26 (4.4)	0.72 [0.40; 1.29]	0.290	-1.23 [-3.53; 0.98]
Investigations	597	38 (6.4)	589	37 (6.3)	1.01 [0.65; 1.57]	0.967	0.08 [-2.74; 2.90]
Metabolism and nutrition disorders	597	30 (5.0)	589	44 (7.5)	0.67 [0.43; 1.05]	0.083	-2.45 [-5.30; 0.32]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	597	31 (5.2)	589	31 (5.3)	0.99 [0.61; 1.60]	0.986	-0.07 [-2.67; 2.52]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	597	10 (1.7)	589	10 (1.7)	0.99 [0.41; 2.35]	> 0.999	-0.02 [-1.62; 1.56]
Nervous system disorders	597	58 (9.7)	589	54 (9.2)	1.06 [0.74; 1.51]	0.808	0.55 [-2.82; 3.91]
Psychiatric disorders	597	20 (3.4)	589	25 (4.2)	0.79 [0.44; 1.41]	0.531	-0.89 [-3.18; 1.33]
Renal and urinary disorders	597	30 (5.0)	589	26 (4.4)	1.14 [0.68; 1.90]	0.683	0.61 [-1.86; 3.10]
Reproductive system and breast disorders	597	5 (0.8)	589	4 (0.7)	1.23 [0.33; 4.58]	0.828	0.16 [-1.00; 1.35]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	597	53 (8.9)	589	47 (8.0)	1.11 [0.76; 1.62]	0.683	0.90 [-2.30; 4.11]
Skin and subcutaneous tissue disorders	597	35 (5.9)	589	50 (8.5)	0.69 [0.46; 1.05]	0.082	-2.63 [-5.65; 0.32]
Vascular disorders	597	23 (3.9)	589	24 (4.1)	0.95 [0.54; 1.66]	0.887	-0.22 [-2.53; 2.06]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)  
 b: Number of patients: All-Patients-as-Treated (APaT)  
 c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell  
 d: CSZ method  
 e: Miettinen and Nurminen method  
 CDI-associated events were excluded  
 CI: confidence interval.

Table 8: Summary of High Risk Patients with Serious Adverse Event Not Associated to CDI by System Organ Class  
During 12 Weeks Following Infusion  
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)  
(All-Patients-as-Treated)

Study: MODIFY I, MODIFY II <sup>a</sup>	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	Patients with		Patients with		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
	N <sup>b</sup>	Event n (%)	N <sup>b</sup>	Event n (%)			
Blood and lymphatic system disorders	597	10 (1.7)	589	7 (1.2)	1.41 [0.54; 3.68]	0.533	0.49 [-0.96; 2.01]
Cardiac disorders	597	33 (5.5)	589	23 (3.9)	1.42 [0.84; 2.38]	0.248	1.62 [-0.82; 4.13]
Ear and labyrinth disorders	597	0 (0.0)	589	1 (0.2)	0.13 [0.00; 6.73]	0.370	-0.17 [-0.96; 0.47]
Endocrine disorders	597	1 (0.2)	589	0 (0.0)	7.29 [0.14; 367.46]	0.516	0.17 [-0.48; 0.94]
Eye disorders	597	1 (0.2)	589	0 (0.0)	7.29 [0.14; 367.46]	0.516	0.17 [-0.48; 0.94]
Gastrointestinal disorders	597	20 (3.4)	589	21 (3.6)	0.94 [0.51; 1.72]	0.880	-0.22 [-2.39; 1.94]
General disorders and administration site conditions	597	13 (2.2)	589	15 (2.5)	0.86 [0.41; 1.78]	0.753	-0.37 [-2.22; 1.44]
Hepatobiliary disorders	597	6 (1.0)	589	2 (0.3)	2.70 [0.67; 10.83]	0.212	0.67 [-0.34; 1.88]
Immune system disorders	597	1 (0.2)	589	2 (0.3)	0.51 [0.05; 4.87]	0.602	-0.17 [-1.08; 0.63]
Infections and infestations	597	69 (11.6)	589	79 (13.4)	0.86 [0.64; 1.17]	0.530	-1.85 [-5.66; 1.92]
Injury, poisoning and procedural complications	597	8 (1.3)	589	8 (1.4)	0.99 [0.37; 2.61]	> 0.999	-0.02 [-1.48; 1.43]
Investigations	597	2 (0.3)	589	4 (0.7)	0.51 [0.10; 2.51]	0.531	-0.34 [-1.44; 0.61]
Metabolism and nutrition disorders	597	9 (1.5)	589	14 (2.4)	0.63 [0.28; 1.45]	0.292	-0.87 [-2.61; 0.75]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	597	3 (0.5)	589	2 (0.3)	1.47 [0.25; 8.53]	0.753	0.16 [-0.78; 1.17]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	597	16 (2.7)	589	14 (2.4)	1.13 [0.56; 2.29]	0.805	0.30 [-1.57; 2.20]
Nervous system disorders	597	10 (1.7)	589	8 (1.4)	1.23 [0.49; 3.10]	0.712	0.32 [-1.18; 1.86]
Psychiatric disorders	597	3 (0.5)	589	5 (0.8)	0.60 [0.15; 2.40]	0.533	-0.35 [-1.53; 0.72]
Renal and urinary disorders	597	14 (2.3)	589	14 (2.4)	0.99 [0.47; 2.05]	> 0.999	-0.03 [-1.87; 1.79]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	597	25 (4.2)	589	23 (3.9)	1.07 [0.62; 1.87]	0.862	0.28 [-2.03; 2.60]
Skin and subcutaneous tissue disorders	597	0 (0.0)	589	3 (0.5)	0.13 [0.01; 1.28]	0.082	-0.51 [-1.49; 0.13]
Vascular disorders	597	3 (0.5)	589	12 (2.0)	0.29 [0.11; 0.81]	0.019	-1.53 [-3.08; -0.30]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)  
b: Number of patients: All-Patients-as-Treated (APaT)  
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell  
d: CSZ method  
e: Miettinen and Nurminen method  
CDI-associated events were excluded  
CI: confidence interval.

## Literaturverzeichnis

- 1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Bezlotoxumab (ZINPLAVA®). Modul 4 A. 2018.
- 2. Birch T, Golan Y, Rizzardini G, Jensen E, Gabryelski L, Guris D, et al. Efficacy of bezlotoxumab based on timing of administration relative to start of antibacterial therapy for Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. 2018.
- 3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>. 2018.
- 4. Merck Sharp & Dohme Corp. Discharge Reasons - VERTRAULICH. 2018.
- 5. Merck Sharp & Dohme Corp. Health Technology Assessment (HTA) Report CDI-Associated Hospitalization. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH. 2018.
- 6. Merck Sharp & Dohme Corp. Health Technology Assessment (HTA) Report Additional Analysis among High Risk Patients. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH. 2018.
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fidaxomicin. 2013.
- 8. GFL. Analyse Patientenzahlen. 2017.
- 9. Robert-Koch-Institut. RKI Ratgeber Clostridium Difficile. [Zugriff 16.07.2018]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Clostridium.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html).
- 10. Hagel et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. [Zugriff: 19.7.2018]. URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/09.07.2015\\_S2k-Leitlinie\\_Gastrointestinale\\_Infektionen\\_und\\_Morbus\\_Whipple.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/09.07.2015_S2k-Leitlinie_Gastrointestinale_Infektionen_und_Morbus_Whipple.pdf). 2015.
- 11. Mastrantonio DP, Barbanti F, Patrizia Spigaglia & on behalf of the European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Hypervirulent antibiotic-resistant Clostridium difficile in Europe. Microbial Ecology in Health and Disease. 2008;20(4).
- 12. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. 2017.

## 5.2 Stellungnahme: DGVS

Datum	23.7.2018
Stellungnahme zu	Bezlotoxumab
Stellungnahme von	DGVS

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Clostridium difficile</i> (neue Bezeichnung: <i>Clostridioides difficile</i> (1)) ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium, welches als Kommensale in der natürlichen Darmflora des Menschen nachgewiesen werden kann. Ca. 5 % der Erwachsenen sind asymptomatisch besiedelt. Bei Patienten im Krankenhaus zeigt sich zum Ende der Hospitalisierung eine höhere Besiedelungs-Rate von 20 – 40 % (2). Eine Besiedelung allein hat keinen Krankheitswert; sein pathogenes Potential erhält <i>C. difficile</i> durch die Produktion von bis zu drei verschiedenen Exotoxine, vor allem „Enterotoxin A“ und „Cytotoxin B“. Die <i>C. difficile</i>-Infektion (CDI) ist in deutschen Krankenhäusern die häufigste gastroenterologische nosokomiale Infektionskrankheit; insgesamt ist die CDI als die vierthäufigste nosokomiale Infektion zu verstehen (3). CDI treten jedoch nicht nur als nosokomiale Infektionen auf. Wenn auch genaue epidemiologische Zahlen für Deutschland fehlen, kann in Analogie zu Frankreich oder Finnland ein Anteil von 19 – 32 % der CDI als ambulant erworben verstanden werden (4, 5). Somit stellt die CDI nicht nur eine Herausforderung für Krankenhäuser dar, sondern hält zunehmend Einzug in den ambulanten Versorgungssektor.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Manifestation einer CDI variiert von unkomplizierten Durchfallerkrankungen bis hin zu schweren Kolitiden mit toxischem Megacolon und hoher Mortalitätsrate. Das Problem „CDI“ wird häufig auch von behandelnden Ärzten als relativ harmlose „Durchfallerkrankung“ unterschätzt. So beträgt die Mortalitätsrate bei internistischen Patienten, die wegen einer CDI auf einer internistischen Intensivstation betreut werden, 30,9 % und liegt damit deutlich über der allgemeinen Mortalität von 22,2 % und in der gleichen Größenordnung wie die Mortalität bei einer nosokomialen Pneumonie (6). So sind in Deutschland im Jahr 2015 2.666 Patienten an den unmittelbaren Folgen einer CDI verstorben (7). Durch das zunehmende Auftreten hochvirulenter Stämme, z. B. dem Ribotyp 027, wird sich die klinische Problematik weiter verschärfen (8, 9). Der erste Ausbruch durch den Ribotyp 027 im September wurde 2007 in Rheinland-Pfalz beschrieben (10). Weitere <i>C. difficile</i>-Stämme, die im Zusammenhang mit schweren Verläufen und Komplikationen bekannt sind, gehören zu den Ribotypen 001, 014, 017, 078 und 176.</p>	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein besonderes Problem in der Behandlung von Patienten mit CDI stellt die rekurrente Erkrankung dar. So wird eine CDI-Episode, die innerhalb von zwei Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt (Wiederauftreten der Symptome weniger als zwei Monaten nach Besserung des klinischen Bildes), als ein Rückfall der anfänglichen Erkrankung angesehen. Ein Rückfall kann sich entweder auf ein Rezidiv mit dem gleichen Stamm oder eine Reinfektion mit einem anderen Stamm beziehen. In der Praxis ist es nicht möglich, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden, und der Begriff „Rückfall“ wird für die Bezeichnung beider Ereignisse benutzt (11). Rückfälle der CDI sind nicht selten und treten bei ca. 20 – 25 % der Patienten auf. Bei Patienten mit einer Rekurrenz besteht die Gefahr an einer weiteren CDI-Episode zu erkranken von 35 %; bei Patienten mit drei oder mehr CDI Episoden steigt die Rekurrenzzrate auf über 65 %. Besonders gefährdet sind älteren Patienten, Patienten, bei denen die antibiotische Therapie nicht beendet werden kann, Patienten mit chronischen gastrointestinalen Krankheiten, z. B. chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie Patienten mit schweren Grund- bzw. Begleiterkrankungen (12).</p>	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Spezifische, die rekurrente Infektion adressierende Therapiekonzepte sind - wenn vom Vancomycin-Tapering-Schema (2) bzw. dem fäkalen Mikrobiomtransfer (13) abgesehen wird - nicht etabliert. Die Behandlung eines ersten Rückfalls erfolgt grundsätzlich in gleicher Weise wie bei der Ersterkrankung. Erleiden Patienten mehrfach Rückfälle, sind nationalen und internationalen Leitlinien gemäß Vancomycin oder Fidaxomicin einzusetzen. Die besondere Bedeutung der rekurrenten Erkrankung wird auch durch den starken Anstieg 1-Jahresmortalität deutlich, die beim zweiten Rückfall (Rezidiv) auf bis zu 40 % ansteigt (siehe Tabelle 1).</p> <p><b>Tab. 1: 1-Jahresmortalität bei rekurrenter CDI (nach 12)</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1082 1115 1313"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1082 465 1214"></th> <th data-bbox="465 1082 674 1214">Erstinfektion</th> <th data-bbox="674 1082 900 1214">Erster Rückfall</th> <th data-bbox="900 1082 1115 1214">Zweiter Rückfall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1214 465 1313">Stationär-betreute Patienten</td> <td data-bbox="465 1214 674 1313">21,6 %</td> <td data-bbox="674 1214 900 1313">28,9 %</td> <td data-bbox="900 1214 1115 1313">40,0 %</td> </tr> </tbody> </table>		Erstinfektion	Erster Rückfall	Zweiter Rückfall	Stationär-betreute Patienten	21,6 %	28,9 %	40,0 %			
	Erstinfektion	Erster Rückfall	Zweiter Rückfall								
Stationär-betreute Patienten	21,6 %	28,9 %	40,0 %								

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ambulant betreute Patienten	7,1 %	22,5 %	30,4 %	
<p>Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich somit aus der primären CDI eine chronisch-rezidivierende Erkrankung mit mehreren Krankheitsschüben und hoher Mortalität. Bereits Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden deshalb Versuche unternommen, diese Patienten mit chronisch-rezidivierender Erkrankung mit Gesamt-Immunglobulinen zu behandeln (14).</p> <p>Neben den medizinischen Problemen resultieren aus rezidivierenden CDI hohe ökonomische Belastungen für das Gesundheitssystem. Patienten mit einer CDI verbleiben bis zu vier Wochen länger im Krankenhaus als Patienten ohne CDI.</p> <p>Die mit der Behandlung von Patienten mit rekurrenter CDI verknüpften Fallkosten lagen z. B. in der Gastroenterologie mit 20.755 € deutlich höher als bei Patienten mit primärer CDI (4.132 €) (15). Diese Differenzen sind in einem anderen Schwerpunkt der Inneren Medizin, der</p>				

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämato-Onkologie, noch größer. Vehreschild et al. beschrieben bereits 2015 für hospitalisierte Patienten mit primärer CDI Kosten von 18.460 € (95 %CI: 14.660 – 22.270 €) und für Patienten mit rekurrenter CDI von 73.900 € (95 %CI: 50.340 – 97.460 €) im Vergleich zu lediglich 14.530 € bei Kontrollen (95 %CI: 11.730 – 17.330 €) (16). Die Kosten die mit der Betreuung CDI Erkrankter verknüpft sind, betragen in Europa schon vor zehn Jahren mehr als drei Milliarden Euro/Jahr (17).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind neue, auf der Pathogenese der rekurrenten CDI basierenden Therapiekonzepte von hoher Dringlichkeit.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat nun in einer Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft, ob Bezlotoxumab bei der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nichtdurchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patienten) einen Zusatznutzen bietet.</p> <p>In seiner vorgelegten Bewertung konzentriert sich das IQWiG auf eine Teilpopulation aller Patienten, die in MODIFY I und II (18) eingeschlossen wurden. Diese Population umfasst mit 1175 Patienten ca. 73 % der Gesamtpopulation an randomisierten Patienten in den relevanten Therapiearmen. Hintergrund ist, dass für diese beiden Studien Erwachsene mit einer bestehenden CDI-</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI liegen aus den Studien MODIFY I und MODIFY II Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Relevant für die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab ist nur eine Teilpopulation der MODIFY-Studien, nämlich Patienten, die gemäß der Zulassung von Bezlotoxumab ein hohes Rezidivrisiko einer CDI aufweisen.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich auf Basis der Ergebnisse aus der relevanten Teilpopulation für die Endpunktkategorie Morbidität</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Episode unabhängig von einem erhöhten CDI-Rekurrenzzisiko rekrutiert wurden. Die Tatsache, dass in die Zulassungsstudien Patienten mit primärer CDI ohne weitere Risikofaktoren für eine rekurrente CDI eingeschlossen wurden, ist sicher eine Schwäche dieser Studien. Für die Nutzenbewertung ist gemäß Zulassung von Bezlotoxumab demnach nur die Teilpopulation der Patienten, die ein hohes Rekurrenzzisiko einer CDI haben, relevant; diese Einschätzung des IQWiGs kann nur unterstützt werden.</p> <p>Ein hohes Rekurrenzzisiko wird dabei - nationalen und internationalen Leitlinien folgend - definiert über das Vorliegen mindestens einem der nachfolgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 65 Jahre,</li> <li>• Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten sechs Monaten,</li> <li>• immunsupprimiert (basierend auf dem</li> </ul>	<p>statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Bezlotoxumab für die Endpunkte „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“.</p> <p>Der Zusatznutzen in diesen Endpunkten wird als gering eingestuft. Zwischen den Behandlungsarmen beider Studien ergibt sich im Endpunkt Wiederauftreten der CDI“ eine absolute Differenz von 12 % bzw. 11,2 % und im Endpunkt „globale Heilung“ eine absolute Differenz von 6,7 % bzw. 14,9 %. Der zusätzliche Effekt von Bezlotoxumab wird daher als moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Prävention der CDI Rekurrenz und der globalen Heilung eingestuft.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine auffälligen Differenzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und spezifische UE. Insgesamt ergibt sich bei den Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte(n)),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere CDI,</li> <li>• infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244) sowie infiziert mit Ribotyp 027.</li> </ul> <p>In der Gesamtschau attestiert das IQWiG für diese Subpopulation für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der Nichtdurchführung einer medikamentösen Prophylaxe. Diese Sichtweise wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass bei Patienten ohne Risikofaktoren kein Unterschied in der Rekurrenzzrate zwischen der „nur Antibiose“-Gruppe und der „Bezlotoxumab plus Antibiose“-Gruppe zu beobachten ist (19).</p>	<p>höheren oder geringen Schaden von Bezlotoxumab im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten in den MODIFY-Studien (etwa 80 %) hatte entsprechend der Zar-Punkteskala mit &lt; 2 eine leichte bis mittelschwere CDI. Somit erscheint es fraglich, ob die Ergebnisse in den Morbiditätsendpunkten sich in vergleichbarem Ausmaß auch bei Patienten mit einem schweren Verlauf der CDI zeigen würden. Weiterhin bestehen Unsicherheiten in Bezug auf das Alter der eingeschlossenen Population, da in Deutschland das durchschnittliche Erkrankungsalter etwas höher liegt als das der in die Studie eingeschlossenen Patienten, sowie in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunktes „Wiederauftreten der CDI“.</p> <p>In der Gesamtschau aller Ergebnisse stellt der G-BA für Bezlotoxumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da Bezlotoxumab in den MODIFY I und II-Studien bereits während der antibakteriellen Therapie der zum Einschluss führenden CDI-Episode verabreicht wurde, wurde durch das IQWiG der Anteil der Patienten mit einer „globalen Heilung“ (klinische Heilung der zum Einschluss führenden CDI und keine Rekurrenz im Beobachtungszeitraum) betrachtet. Dieses Vorgehen greift die Betrachtungsweise des IQWiGs z. B. zu Fidaxomicin auf und ist generell nachvollziehbar, da es sich hier um einen Patienten-relevanten Endpunkt handelt. Auch für den Endpunkt „globale Heilung“ ergab die durch das IQWiG durchgeführte Metaanalyse der Studien ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Bezlotoxumab mit Antibiotika.</p> <p>Für die klinische Praxis ist von hoher Relevanz, grundsätzlich nicht nur zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren zu unterscheiden, sondern das kumulierte Risiko für den einzelnen</p>	<p>Erkrankung und des therapeutischen Ziels im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Patienten zu betrachten. So zeigt eine aktuelle <i>Post hoc</i> Analyse der Daten aus MODIFY I und II, dass mit steigender Zahl von Risikofaktoren die Effektivität von Bezlotoxumab signifikant ansteigt (siehe Tabelle 2) (19). Diese Studie weist große Parallelen zur Herangehensweise des IQWiG auf und betrachtet nur eine Teilpopulation (76%), nämlich Patienten mit Risikofaktoren für eine Rekurrenz der Gesamtpopulation.</p> <p><b>Tab. 2: Anteil der Patienten mit CDI Rekurrenz (nach klinischer Heilung der Primärinfektion (nach 19))</b></p> <table border="1" data-bbox="288 1066 1187 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>kein Risikofaktor</th> <th>ein Risikofaktor</th> <th>zwei Risikofaktoren</th> <th>drei oder mehr Risikofaktoren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antibiose plus Bezlotoxumab</td> <td>18,8 %</td> <td>17,1 %</td> <td>26,9 %</td> <td>21,2 %</td> </tr> <tr> <td>nur Antibiose</td> <td>20,9 %</td> <td>31,3 %</td> <td>41,1 %</td> <td>46,1 %</td> </tr> <tr> <td>NNT</td> <td>ca. 50</td> <td>ca. 7</td> <td>ca. 7</td> <td>ca. 4</td> </tr> </tbody> </table>		kein Risikofaktor	ein Risikofaktor	zwei Risikofaktoren	drei oder mehr Risikofaktoren	Antibiose plus Bezlotoxumab	18,8 %	17,1 %	26,9 %	21,2 %	nur Antibiose	20,9 %	31,3 %	41,1 %	46,1 %	NNT	ca. 50	ca. 7	ca. 7	ca. 4	
	kein Risikofaktor	ein Risikofaktor	zwei Risikofaktoren	drei oder mehr Risikofaktoren																		
Antibiose plus Bezlotoxumab	18,8 %	17,1 %	26,9 %	21,2 %																		
nur Antibiose	20,9 %	31,3 %	41,1 %	46,1 %																		
NNT	ca. 50	ca. 7	ca. 7	ca. 4																		

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ohne Zweifel ergibt sich somit bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren aus dem Einsatz von Bezlotoxumab eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens mit Verhinderung der Rekurrenz. Die NNT beträgt für diese Patienten „4“.</p> <p>Wenn auch bei der Betrachtung der Effizienz von Bezlotoxumab eine Einschränkung auf eine Teilpopulation sinnvoll ist, ist zur Frage der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und insbesondere schwerer unerwünschte Ereignisse die Gesamtpopulation der behandelten Patienten von Interesse. So ergibt sich im Vergleich der Acetoxumab plus Bezlotoxuzumab-Gruppe (n = 777) und der Bezlotoxuzuma-Gruppe (n = 786) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n=781) kein Hinweis auf spezifische unerwünschte Ereignisse beim Einsatz von Bezlotoxumab; auch nicht bzgl. gastrointestinaler Nebenwirkungen</p>	

Stellungnehmer: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(18). Der Einschätzung des IQWiGs, dass ein negativer Effekt von Bezlotoxumab auf gastrointestinale UEs anhand der Daten nicht auszuschließen ist, kann deshalb nicht gefolgt werden.</p> <p>Zusammenfassend unterstützt die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die Gesamteinschätzung des IQWiG zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab und schlägt dem Gemeinsamen Bundesausschuss vor, die Einführung von Bezlotoxumab zur Therapie bei Patienten mit rekurrenter C.-difficile aufgrund der sehr hohen medizinischen Relevanz bzw. des erheblichen Zusatznutzens von Bezlotoxumab für Patienten mit rezidivierender CDI zu befürworten.</p>	

## Literaturverzeichnis:

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. 2016;40: 95-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008. Epub 2016 Jun 28.
2. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. Z Gastroenterol, 2015, 53: 418-459.
3. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Abschlussbericht 2017; 12. März 2018 (<http://www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalenzerhebung/>, letzter Aufruf: 16.07.2018).
4. Ogielska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D, Tellier AC, et al.. Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. Int J Infect Dis. 2015; 37: 36 – 41. doi: 10.1016/j.ijid.2015.06.007. Epub 2015 Jun 17.
5. Kotila SM, Mentula S, Ollgren J, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O. Community- and Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infections, Finland, 2008-2013 (1). Emerg Infect Dis. 2016; 22: 1747-53. doi: 10.3201/eid2210.151492.
6. Buendgens, L, Bruensing J, Matthes M, Dückers H, Luedde T, Trautwein C, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Crit Care 2014; 29: 696.e11-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.002. Epub 2014 Mar 7.
7. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES – GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS, Abfrage Sterbefälle A04.7 (Enterokolitis durch *Clostridium difficile*, 16.07.2018).
8. He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, Martin MJ, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. Nat Genet. 2013; 45: 109-13.
9. Martin J. The contribution of strains and hosts to outcomes in *Clostridium difficile* infection. Infectious disease clinics of North America. 2015; 29: 51-61.
10. Jansen A, Kleinkauf N, Weiss B, Zaiss NH, Witte W, Bornhofen B, et al. [Emergence of *clostridium difficile* ribotype 027 in Germany: epidemiological and clinical characteristics]. Z Gastroenterol. 2010; 48: 1120-5. doi: 10.1055/s-0029-1245269.
11. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008.46 Suppl 1: S32-42).
12. Lübbert C, Zimmermann L, Borchert J, Hörner B, Mutters R, Rodloff AC. Epidemiology and Recurrence Rates of *Clostridium difficile* Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. Infect Dis Ther. 2016; 5 :545-554.
13. Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, Frank T, Tueffers K, Sturm A et al. Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. Dtsch Arztebl Int. 2016 Sep 5;113(35-36):583-9

14. Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr.* 1991 Apr;118(4 Pt 1):633-7.
15. Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, Rathmayer M, Schepp W, Lohse AW, et al. [Economic burden of *Clostridium difficile* enterocolitis in German hospitals based on routine DRG data]. *Z Gastroenterol.* 2015; 53: 391-7. doi: 10.1055/s-0034-1398803. Epub 2015 May 12.
16. Heimann SM, Vehreschild JJ, Cornely OA, Wisplinghoff H, Hallek M, Goldbrunner R, et al. Economic burden of *Clostridium difficile* associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. *Infection* 2015; 43: 707-14. doi: 10.1007/s15010-015-0810-x. Epub 2015 Jun 30.
17. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Oct;12 Suppl 6:2–18. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01580.x.
18. 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: 305-317.
19. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *C. difficile* infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 10. doi: 10.1093/cid/ciy171.

### 5.3 Stellungnahme: DGHO / DGI

Datum	23. Juli 2018
Stellungnahme zu	Bezlotoxumab
Stellungnahme von	DGHO / DGI

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Bezlotoxumab (Zinplava®) ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen (CDI). Bezlotoxumab ist zugelassen zur Prävention des Rezivis einer CDI bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat beobachtendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 890 1184 1197"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>beobachtendes Verhalten</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezlotoxumab gehört zu einer neuen Substanzklasse von Arzneimitteln zur Prävention von Rezidiven einer <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion.</li> </ul>	Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	beobachtendes Verhalten	erheblich	Beleg	nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)	Beleg	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ergebnisse der MODIFY-Studien beschränken sich auf die einmalige Anwendung (eine Einzeldosis Bezlotoxumab) bei Patienten mit einer einmaligen Episode einer CDI.</p>
Subgruppen / Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
keine	beobachtendes Verhalten	erheblich	Beleg	nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)	Beleg													



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfreulicherweise liegen für dieses neue Arzneimittel zwei multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien vor.</li> <li>• Bezlotoxumab führt bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko zu einer Reduktion der Rezidivrate an einer <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen um etwa 40%. Die Reduktion der Rezidivrate ist der für diese Nutzenbewertung und für die klinische Indikation entscheidende Endpunkt der beiden Zulassungsstudien.</li> <li>• Die Rate von Re-Hospitalisierungen bereits hospitalisierter Patienten wird durch die Gabe von Bezlotoxumab gesenkt.</li> <li>• Bezlotoxumab ist gut verträglich.</li> </ul> <p>Die Reduktion der Rezidivrate ist relevant aufgrund der hohen Morbidität von <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen und der damit verbundenen Belastungen des Gesundheitssystems (Hospitalisation, Isolation). Für den wirtschaftlichen Einsatz ist eine präzise Definition der Risikopatienten erforderlich.</p>	<p>Da der Einschluss der Patienten in die jeweiligen Studien unabhängig von einem Rezurrenzzisiko stattfand, Bezlotoxumab jedoch zur Prävention der Rezurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko indiziert ist, wird für den Zusatznutzen von Bezlotoxumab entsprechend der Zulassung nur eine Teilpopulation aus Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko herangezogen. Für die Definition eines hohen Rezurrenzzisikos wurde das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren in Betracht gezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter</li> <li>- Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten sechs Monaten</li> <li>- immunsupprimiert (basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte[n])</li> <li>- schwere CDI (Zar-Punkteskala <math>\geq 2</math>)</li> <li>- infiziert mit einem hypervirulenten Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244).</li> </ul> <p>Der Anteil von randomisierten Patienten, die entsprechend der genannten Definition der Hochrisikogruppe angehörten, beträgt in beiden Studien ca. 73 %. In der relevanten Teilpopulation wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa 21 % der Patienten eine schwere CDI auf, gemessen an einer Zar-Punkteskala <math>\geq 2</math>. Unter den rezurrenten Fällen waren in der Gesamtpopulation nur ca. 9% schwer. Weiterhin haben etwa 77 % der Patienten die erneute Episode bereits innerhalb von vier oder weniger Tagen überwunden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Zunahme von <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen ist eine unerwünschte Wirkung der modernen Medizin mit zunehmender Belastung für das Gesundheitswesen [1, 2]. Diese Infektion tritt vor allem bei Patienten nach Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika auf. Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein. In der Hämatologie und Onkologie sind <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen lebensbedrohlich bei durch Grundkrankheit und Tumorthherapie geschwächten Patienten.</p> <p>Das Management von Patienten mit <i>Clostridium difficile</i> Infektionen ist im klinischen Alltag aufwändig und kostenintensiv, u. a. mit Isolationsmaßnahmen und Bettensperrungen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit mildem Krankheitsverlauf ist die Therapie mit Metronidazol, bei schweren <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen die orale Gabe des Antibiotikums Vancomycin [3]. Die Rezidivrate nach Erstlinientherapie liegt bei 20-35%. Fidaxomicin ist dem Vancomycin in der Heilungsrate gleichwertig, führt aber zu einer signifikanten Senkung der Rückfallrate [4 - 6].</p> <p>Ein neuer Ansatz ist die Impfung gegen die Clostridium-difficile-Toxine A und B. Studien beim Menschen zeigen gute Verträglichkeit und positive Ergebnisse bei Surrogatparametern wie Serokonversion und Antikörpertitern. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Verhinderung des Auftretens von <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen liegen bisher nicht vor.</p> <p>Ein anderer Ansatz ist die Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen <i>Clostridium-difficile</i>-Toxine als eine Form passiver Immunität. Die Applikation von Actoxumab zusätzlich zur antibiotischen Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin führte zur</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: [...] zu 4</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass die verfügbare Evidenz zu medikamentösen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Für die Indikation der Behandlung der Clostridium difficile Infektion bestehen für die zugelassenen Arzneimittel unterschiedliche Empfehlungen in Abhängigkeit vom Schweregrad und im Hinblick auf ein Wiederauftreten der Erkrankung.</p> <p>Für die Wirksamkeit einer Stuhltransplantation liegt ebenfalls limitierte Evidenz vor. Aufgrund der bislang nicht etablierten Standardisierung dieser Methode ist nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse diese Therapieform derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>signifikanten Senkung der Rezidivrate von 25% auf 7% [7], während die adjuvante Therapie mit Actoxumab keinen Einfluss auf die Rezidivrate hatte [8].</p> <p>Bezlotoxumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das <i>Clostridium-difficile</i>-Toxin B. Daten der Zulassungsstudien sind in Tabelle 2, die Daten zur Rezidivrate bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Bezlotoxumab zur Prävention von Clostridium-difficile-Rezidiven</b></p> <table border="1" data-bbox="165 718 1184 1102"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CDI Rezidiv<sup>2</sup></th> <th>Zeit bis zum Rezidiv<sup>3</sup></th> <th>ÜLZ<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wilcox, 2017 [9] MODIFY I MODIFY II</td> <td>Clostridium-difficile-Infektion, primär oder Rezidiv</td> <td>Placebo</td> <td>Bezlotoxumab</td> <td>15 54</td> <td>27 vs 17<sup>5</sup> p &lt; 0,001</td> <td>34 vs 21 p &lt; 0,001</td> <td>6,5 vs 7,7 n. s.<sup>6</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CDI Rezidiv – Rezidiv der <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion, in %; <sup>3</sup> Zeit bis zum Rezidiv - Kumulative Rate nach 12 Wochen (Kaplan-Meier-Schätzer); ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>6</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p><b>Tabelle 3: Bezlotoxumab zur Prävention von Clostridium-difficile-Rezidiven bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko</b></p>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CDI Rezidiv <sup>2</sup>	Zeit bis zum Rezidiv <sup>3</sup>	ÜLZ <sup>4</sup>	Wilcox, 2017 [9] MODIFY I MODIFY II	Clostridium-difficile-Infektion, primär oder Rezidiv	Placebo	Bezlotoxumab	15 54	27 vs 17 <sup>5</sup> p < 0,001	34 vs 21 p < 0,001	6,5 vs 7,7 n. s. <sup>6</sup>	<p>Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von demjenigen der zugelassenen Arzneimittel dahingehend abweicht, dass ausschließlich die Prävention der Rekurrenz, nicht aber die Behandlung der Infektion selbst umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher insgesamt lediglich „Beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten in Frage.</p>
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CDI Rezidiv <sup>2</sup>	Zeit bis zum Rezidiv <sup>3</sup>	ÜLZ <sup>4</sup>										
Wilcox, 2017 [9] MODIFY I MODIFY II	Clostridium-difficile-Infektion, primär oder Rezidiv	Placebo	Bezlotoxumab	15 54	27 vs 17 <sup>5</sup> p < 0,001	34 vs 21 p < 0,001	6,5 vs 7,7 n. s. <sup>6</sup>										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subgruppe / Subpopulation	N <sup>1</sup>	CDI Rezidiv, absolute Differenz (%) <sup>2</sup>	statistisch signifikant <sup>3</sup>	
alle	1554	- 10,0	ja	
≥ 65 Jahre	795	- 16,0	ja	
Vorgeschichte einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten	435	- 16,1	ja	
immunsupprimiert	331	- 12,8	ja	
schwere CDI (Zar-Punkteskala ≥2)	247	- 11,7	ja	
Infektion mit Ribotyp 027, 027 oder 244	217	- 10,6	nein	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CDI Rezidiv – Rezidiv der <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion, in %; <sup>3</sup> statistisch signifikant – Konfidenzintervalle nicht überlappend;</p> <p>Bezlotoxumab wird intravenös als Einzelgabe über etwa 1 Stunde appliziert. Standarddosis sind 10 mg/kg KG.</p>				

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Bezlotoxumab</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Placebo, da es bisher keine anerkannte Therapie zur Vorbeugung von CDI-Rezidiven gibt.</p>	<p>In beiden Studien wird der Einsatz von Placebo im Kontrollarm im Zusammenhang mit den vorgesehenen Maßnahmen wie beispielsweise einer engmaschigen Beobachtung der Patienten, der Möglichkeit eines Antibiotikawechsels bei unzureichender Wirksamkeit, u.a., als eine insgesamt ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beobachtendes Abwarten, angesehen.</p>
	<p><b>4.2. Studien</b></p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung sind zwei internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, MODIFY I und Modify II. Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien sind identisch, so dass eine gemeinsame Auswertung gerechtfertigt ist. Zentren aus Deutschland waren beteiligt.</p> <p>Die Zulassung von Bezlotoxumab beschränkt sich auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>- Vorgeschichte einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten</li> </ul>	<p>Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI liegen aus den Studien MODIFY I und MODIFY II Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Relevant für die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab ist nur eine Teilpopulation der MODIFY-Studien, nämlich Patienten, die gemäß der Zulassung von Bezlotoxumab ein hohes Rezidivrisiko einer CDI aufweisen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunsuppression</li> <li>- schwere CDI</li> <li>- Infektion mit Ribotyp 027, 027 oder 244.</li> </ul> <p>Zu dieser Gruppe gehören 1175 der Studienpatienten, i. e. 73%. Alle Patienten wurden nach dem Therapiestandard behandelt, d. h. antibiotische plus supportive Therapie.</p> <p>In den beiden MODIFY-Studien wurde auch die Wirksamkeit eines weiteren Anti-Clostridium-difficile-Toxin-Antikörpers, Actoxumab, allein oder in Kombination mit Bezlotoxumab getestet. Actoxumab zeigte keine Überlegenheit gegenüber Placebo, die Daten sind nicht Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Mortalität von CDI ist relevant, auch wenn die CDI-assoziierte Mortalität oft vor allem durch die Grundkrankheit bedingt ist. In MODIFY I lag die Todesfallrate nach 12 Wochen etwas höher im Bezlotoxumab-Arm (7,7 vs 6,5%), in MODIFY II etwas höher im Placebo-Arm (6,1 vs 8,7%). Die Unterschiede waren nicht signifikant.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde der Anteil verstorbener Patienten bis Woche 12 im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. In der Metaanalyse der Studien zeigt sich für die Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität kann keine Aussage zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Rezidivrate</b></p> <p>Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Rezidiv einer CDI. Die Rezidivrate war im Bezlotoxumab-Arm signifikant niedriger, sowohl in MODIFY I (17 vs 28%) als auch in MODIFY II (16 vs 26%).</p> <p>Da es sich hier um eine Präventionsstudie handelt, ist die Analyse der Interaktionen auf der Basis der präspezifizierten Subgruppenmerkmale von besonderer Bedeutung. Daten für die klinisch relevanten Subgruppen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Bezlotoxumab plus Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zu Placebo plus Standard-Antibiotikatherapie, die als moderate Effekte eingestuft werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Re-Hospitalisierung</b></p> <p>Bei den zu Beginn der Studie stationär behandelten Patienten wurde die Re-Hospitalisierungsrate von 14,6 auf 8,1% gesenkt (RR 0,56; p=0,001). Bei den zu Beginn der Studie ambulant behandelten Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied.</p>	<p>Die Aussagekraft des Endpunkts lässt sich aufgrund methodischer Schwächen nicht abschließend bewerten. U.a. kann nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden, inwiefern tatsächlich eine CDI der Grund für die Hospitalisierung war. Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung konnten die bestehenden Unsicherheiten diesbezüglich nicht geklärt werden. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt für die frühe Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Symptomatik und Lebensqualität wurden nicht systematisch erfasst.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor, da weder in der Studie MODIFY I noch in der Studie MOFIFY II Daten zur Lebensqualität erhoben wurden.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Bezlotoxumab- nicht höher als im Placebo-Arm (17 vs 28%). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion berichteten 10,3 der Patienten im Bezlotoxumab-Arm über Symptome, die auf eine akute Hypersensitivitätsreaktion hindeuten können. Dazu gehörten: Übelkeit, Erbrechen, Frieren, Müdigkeit, Hitzegefühl, Hyper- und Hypotonie. Die Rate lag bei 10,3%, im Placebo-Arm bei 7,6%.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine auffälligen Differenzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und spezifische UE. Insgesamt ergibt sich bei den Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Bezlotoxumab im Vergleich zur Kontrolle.</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,  
 DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Die Analysen sind nachvollziehbar. Der Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens lautet: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich. Eine solche Kategorisierung erscheint uns durch das aktuell gültige Methodenpapier nicht ausreichend abgedeckt.</p> <p>Der Bericht wurde ohne medizinisch-fachliche Berater erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p><i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen sind eine Geisel der modernen Medizin. Der häufige Einsatz von Breitband-Antibiotika führt vor allem bei Risikopatienten zur nachhaltigen Beeinflussung der Darmflora und zum CDI-Krankheitsbild. Es führt zu hoher Morbidität und zu hohen Belastungen für das Gesundheitssystem, vor allem durch die aufwändigen Hospitalisationen.</p> <p>Der monoklonale Anti-Clostridium-difficile-Toxin-Antikörper Bezlotoxumab, nicht Actoxumab, führt zu einer signifikanten Senkung der Rezidivrate bei Risikopatienten. Die prophylaktische Gabe einer einmaligen Bezlotoxumab-Infusion führt etwa zu Halbierung des Rezidivrisikos. Die Nebenwirkungsrate ist gering. Aufgrund der Subgruppenanalyse kann eine</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI liegen aus den Studien MODIFY I und MODIFY II Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Relevant für die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab ist nur eine Teilpopulation der MODIFY-Studien, nämlich Patienten, die gemäß der Zulassung von Bezlotoxumab ein hohes Rezidivrisiko einer CDI aufweisen.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich auf Basis der Ergebnisse aus der relevanten Teilpopulation für die Endpunktkategorie Morbidität statistisch</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prophylaktische Gabe von Bezlotoxumab erwogen werden, wenn mindestens einer dieser Risikofaktoren vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>- Vorgeschichte einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten</li> <li>- Immunsuppression</li> <li>- schwere CDI</li> </ul> <p>Ob der relative Gewinn höher ist bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, z. B. Immunsuppression (Z. n. Chemotherapie) plus höheres Alter, kann vermutet werden, ist aber nicht belegt.</p> <p>Aus den Ergebnissen der MODIFY I- und II-Studie geht hervor, dass durch den Einsatz von Bezlotoxumab die Re-Hospitalisierung bereits hospitalisierter Patienten signifikant reduziert werden kann. Dieser Endpunkt befindet sich allerdings nicht unter den eingeschlossenen Endpunkten. Dort findet sich nur der Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen. Da in diesen Endpunkt auch die ambulanten Patienten einfließen, bei denen kein Vorteil hinsichtlich Hospitalisierungen im Verlauf vorliegt, wird für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen gesehen. Aus ärztlicher Sicht ist es allerdings relevant, ob ein Patient sich im Verlauf einer erneuten Hospitalisierung unterziehen muss. Jede Hospitalisierung birgt</p>	<p>signifikante Unterschiede zugunsten von Bezlotoxumab für die Endpunkte „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“.</p> <p>Der Zusatznutzen in diesen Endpunkten wird als gering eingestuft. Zwischen den Behandlungsarmen beider Studien ergibt sich im Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ eine absolute Differenz von 12 % bzw. 11,2 % und im Endpunkt „globale Heilung“ eine absolute Differenz von 6,7 % bzw. 14,9 %. Der zusätzliche Effekt von Bezlotoxumab wird daher als moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Prävention der CDI Rezidiv und der globalen Heilung eingestuft.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine auffälligen Differenzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und spezifische UE. Insgesamt ergibt sich bei den Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten in den MODIFY-Studien (etwa 80 %) hatte entsprechend der Zar-Punkteskala mit <math>&lt; 2</math> eine leichte bis mittelschwere CDI. Somit erscheint es fraglich, ob die Ergebnisse in den Morbiditätsendpunkten sich in vergleichbarem Ausmaß auch bei Patienten mit einem schweren Verlauf der CDI zeigen würden. Weiterhin bestehen Unsicherheiten in Bezug auf das Alter der eingeschlossenen Population, da in Deutschland das durchschnittliche Erkrankungsalter etwas höher liegt als das der in die Studie eingeschlossenen Patienten, sowie in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunktes „Wiederauftreten der CDI“.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das Risiko von Komplikationen, z.B. dem Erwerb von nosokomialen Infektionen. Endpunkt. Auch aus volkswirtschaftlicher Sicht ergibt sich hier ein aus unserer Sicht relevanter Endpunkt, da jede Re-Hospitalisierung auch mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. Die Rehospitalisierungsrate in einer typischen Kohorte beträgt mindestens 24%. Da eine Rehospitalisierung oft mit einem Intensivaufenthalt einhergeht, verursacht sie hohe Kosten [10, 11].	In der Gesamtschau aller Ergebnisse stellt der G-BA für Bezlotoxumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

## Literaturverzeichnis

1. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* - more difficult than ever. N Engl J Med 359:1932-1940, 2008. DOI: [10.1056/NEJMra0707500](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707500)
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al.: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med 370:1198-1208, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1306801](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801)
3. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 20 Suppl 2:1-26, 2014. DOI: [10.1111/1469-0691.12418](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418)
4. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infections. N Engl J Med 364:422-431, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910812](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812)
5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 12:281-289, 2012. DOI: [10.1016/S1473-3099\(11\)70374-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)
6. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 55(S3):S93-103, 2012. DOI: [10.1093/cid/cis499](https://doi.org/10.1093/cid/cis499)
7. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al.: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med 362:197-205, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa0907635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907635)
8. Leav BA, Blair B, Leney M et al.: Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). Vaccine 28:965-969, 2010. DOI: [10.1016/j.vaccine.2009.10.144](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.144)
9. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al.: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 376:305-317, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1602615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615)
10. Heimann, S.M., Vehreschild JJ, Cornely OA et al.: Economic burden of *Clostridium difficile* associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. Infection 43:707-714, 2015. DOI: [10.1007/s15010-015-0810-x](https://doi.org/10.1007/s15010-015-0810-x)
11. Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinshof S, Vehreschild MJGT: Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. Med Mal Infect 48:23-29, 2018. DOI: [10.1016/j.medmal.2017.10.010](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.10.010)

#### 5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.07.2018
Stellungnahme zu	Bezlotoxumab (Zinplava®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.07.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Bezlotoxumab (Zinplava®) der MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bezlotoxumab ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA beobachtendes Abwarten fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen. Die Nutzenbewertung wurde auf Grundlage von zwei randomisiert-kontrollierten Studien (MODIFY I und MODIFY II) durchgeführt. In der Gesamtabwägung stellt das IQWiG einen positiven Effekt zugunsten von Bezlotoxumab beim Endpunkt „gemeinsame Betrachtung von globaler Heilung und Wiederauftreten der CDI“ fest.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Vorteile bei CDI-assoziierten Re-Hospitalisierungen aus der Bewertung ausgeschlossen</b></p> <p>Der Hersteller legt im Dossier u.a. Auswertungen zu CDI-assoziierten stationären Re-Hospitalisierung vor. In der Meta-</p>	<p>Die Aussagekraft des Endpunkts lässt sich aufgrund methodischer Schwächen nicht abschließend bewerten. U.a. kann nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden, inwiefern tatsächlich eine CDI der Grund für die Hospitalisierung war. Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung konnten die bestehenden Unsicherheiten diesbezüglich nicht geklärt werden. Vor diesem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analyse der beiden Studien zeigt sich dabei ein großer Effekt zugunsten von Bezlotoxumab (RR 0,56 [0,39; 0,79]. p-Wert 0,001).</p> <p>Diese Analyse wird vom IQWiG ausgeschlossen. Das IQWiG begründet sein Vorgehen, mit der Kritik an der vom Hersteller vorgenommenen Identifikation von CDI-assoziierten Hospitalisierungen. Erstens, sei die Auswahl der vom Hersteller gewählten Wildcard-Begriffe um die CDI-assoziierten Hospitalisierungen zu identifizieren nicht nachvollziehbar. Nach Auffassung des IQWiG sei dabei nicht sichergestellt, ob dabei alle CDI-bedingten Hospitalisierungen erfasst wurden. Zweitens, könne laut IQWiG aus einer zeitlichen Korrelation einer CDI-Rekurrenz und einer Hospitalisierung nicht auf den Grund der Hospitalisierung geschlossen werden.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG ist nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das IQWiG unterstellt lediglich allgemein, dass ggf. nicht alle CDI-bedingten Hospitalisierungen erfasst werden konnten, benennt dabei jedoch keine konkreten Wildcard-Begriffe, die ggf. zusätzlich hätten aufgenommen werden sollen.</li><li>• Das vom Hersteller ebenfalls verwendete Kriterium einer engen zeitlichen Korrelation einer CDI-Rekurrenz und einer Hospitalisierung schließt grundsätzlich den Ausnahmefall einer primär anderen Ursache für die Hospitalisierung nicht gänzlich aus. Es erscheint dennoch geeignet, um in den</li></ul>	<p>Hintergrund wird der Endpunkt für die frühe Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>allermeisten Fällen die augenscheinliche Ursache einer Re-Hospitalisierung zu bestimmen.</p> <p>Insgesamt sollten die Vorgehensweise des IQWiG kritisch hinterfragt und die Ergebnisse zu CDI-assoziierten Re-Hospitalisierungen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Bezlotoxumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. August 2018  
von 10.00 Uhr bis 11.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Frau Brüderl  
Frau Escher  
Frau Rettelbach  
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Ostermann  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)**:

Frau PD Dr. Vehreschild

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Im Moment haben wir es noch relativ kühl, deshalb müssen wir auch die Zeit nutzen, weil bei uns die Klimaanlage im Haus kaputt ist. Das passt ja immer; es wird im Laufe des Tages ein bisschen wärmer werden. Herzlich willkommen. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren § 35a, hier Bezlotoxumab mit dem Handelsnamen Zinplava zur Prävention der Rekurrenz einer CDI. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni, die Ihnen bekannt ist und zu der Sie sich geäußert haben. Stellungnahmen haben abgegeben zum einen MSD Sharp & Dohme als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V., die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Da wir Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für MSD müsste da sein Frau Brüderl, Frau Escher, Frau Rettelbach und Herr Weißflog, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie müssten da sein zum einen Herr Professor Wörmann und zum anderen Herr Professor Ostermann, für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie Frau Privatdozentin Dr. Vehreschild und dann für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner.

Damit sind alle aufgerufen. Wir werden dem pharmazeutischen Unternehmer selbstverständlich die Möglichkeit geben, einführend Stellung zu nehmen zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten, die sich aus der Dossierbewertung des IQWiG ergeben haben. Zwei, drei Fragen würde ich gerne erörtern. Zum einen würde ich nachher gerne mit den Klinikern über die Frage sprechen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Effektivität von Zinplava und der Anzahl der Risikofaktoren bei den Patienten gibt, ob es möglich ist, dass zum Beispiel bei ein paar Patienten mit hohem Rezidivrisiko und Komorbiditäten eine mehrfache Behandlung mit Zinplava notwendig ist. Dann ist darüber zu sprechen, wie der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ im Verhältnis zum Ergebnis „klinische Heilung“ zu bewerten ist, und dann müssten wir uns auch noch einmal über die Patientenzahlen unterhalten, weil es da ja noch relativ weite Differenzen gibt.

Aber zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. –Herr Weißflog, bitte schön. Ach so, noch ein Hinweis: Wortprotokoll, klar, Mikrofon benutzen, Namen nennen und dann kann es losgehen.

**Herr Weißflog (MSD):** Das machen wir gern. – Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz unsere Sicht der Dinge darzustellen. Bevor ich aber gleich in die Materie einsteige, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Monika Brüderl, ganz links, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, links neben mir meine Kollegin Anja Rettelbach im Bereich Market Access, zuständig für Antiinfektiva und rechts von mir meine Kollegin Sibyll Escher, die bei MSD den Bereich Medizin für Antiinfektiva leitet. Mein Name ist Jan Weißflog, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Bei einer Clostridium difficile Infektion, abgekürzt CDI, überwuchern die sonst eigentlich harmlosen Clostridien die normale Darmflora; sie stoßen also in eine Lücke vor. Krankheitsauslösend – das ist vielleicht nicht allgemein bekannt – wirken dabei die von den Clostridien gebildeten Toxine, die die Darmwand empfindlich schädigen können. Die Folge ist eine Entzündung des Darms mit massiv wässrigen Durchfällen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Fieber. Schwere Krankheitsverläufe können zu Darmverschluss, akuter Erweiterung des Dickdarms oder sogar zu Blutvergiftungen führen. Zum Krankheitsbild können vielleicht die Kliniker im Anschluss noch besser Auskunft geben. Im aktuellen Versorgungsalltag wird gegen eine symptomatische CDI eine Antibiotikatherapie aus Metromidazol, Vancomezin oder Fidaxomicin eingeleitet. Danach gibt es aber ein Zeitfenster, in dem der Patient ein erhöhtes Risiko hat, erneut eine CDI zu erleiden, da Clostridium difficile Spuren wieder auskeimen und diese Zellen erneut Toxine bilden können. Man spricht dann von einer Rekurrenz. Außerdem erhöhen Faktoren wie höheres Alter und ein geschwächtes Immunsystem des Patienten das Risiko einer CDI-Rekurrenz erheblich. Insofern besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf für einen vorbeugenden Ansatz.

Mit Bezlotoxumab gibt es jetzt den ersten nichtantibiotischen Wirkstoff zur Prävention einer wiederkehrenden Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit hohem Rekurrenzzisiko. Der Wirkstoff hilft dem Patienten dadurch, dass die Toxine der Clostridien neutralisiert werden und sich Darm und Mikrobiom wieder erholen können und so besser gegen eine wiederkehrende Clostridium difficile Infektion geschützt sind. Der bisherige Versorgungsstand aus Antibiose und Beobachten und Abwarten wird somit sinnvoll um eine Rückfallprävention ergänzt.

Zwar ist eine akute Clostridium difficile Infektion an sich medikamentös gut behandelbar, der für den Versorgungsalltag wesentliche Aspekt ist aber, dass etwa ein Viertel aller CDI-Patienten eine Rekurrenz erleiden; damit steigt das Risiko des Patienten für noch weitere multiple CDI-Episoden auf bis zu zwei Drittel weiter drastisch an. Eine Prävention mit Bezlotoxumab senkt hingegen das Risiko des Wiederauftretens einer CDI-Rekurrenz für diese Patienten signifikant. Dieser Effekt hält bei einmaliger Behandlung bis zu zwölf Monate an. Auch das Risiko für CDI-assoziierte Rehospitalisierungen wird durch eine präventive Therapie mit Bezlotoxumab erheblich gesenkt. Neben diesen positiven Effekten bei der Krankheitslast weist Bezlotoxumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf und ist für den Patienten gut verträglich.

Im Ergebnis sehen wir einen patientenrelevanten Zusatznutzen für Bezlotoxumab, den wir insbesondere an der signifikanten Verringerung des Wiederauftretens einer CDI festmachen. Dieser Endpunkt ist das zentrale Behandlungsziel und der relevante Morbiditätsendpunkt, um den Erfolg einer Prävention, über die wir heute diskutieren, zu bewerten und sollte daher als primärer Studienendpunkt anerkannt werden. Beim Endpunkt „globale Heilung“, wie vom IQWiG vorgeschlagen, kommt es dagegen zu einer Vermischung der beiden Fragestellungen, Behandlung der akuten CDI-Episode und Prävention der CDI-Rekurrenz. Deshalb haben wir diesen zwar im Dossier dargestellt, aber davon keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassend sind für das Verfahren aus unserer Sicht folgende Aspekte von besonderer Bedeutung: Für die Entscheidungsfindung des G-BA haben wir zwei kontrollierte Phase-III-Studien mit fast 2.800 eingeschlossenen Patienten gegen die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie vorgelegt. In diesen Studien zeigte sich, dass unter Bezlotoxumab das Risiko des Wiederauftretens einer CDI erheblich sinkt. Das heißt konkret, dass jeder vierte

oder fünfte Patient, der bereits eine CDI erlitten hat, besser vor einem Wiederauftreten geschützt ist als unter Placebo. Gerade für Hochrisikopatienten ist das höchst relevant; denn jede Rekurrenz kann mit schweren Krankheitsverläufen, Wiederaufnahme ins Krankenhaus und einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einhergehen. Entsprechend der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung ergibt sich somit der Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Verringerung der Krankheitslast bzw. der Verbesserung des Gesundheitszustandes. In der Gesamtschau leiten wir für Bezlotoxumab durch diese nachhaltigen und bisher nicht erreichten Vorteile für Patienten mit einer rekurrenten Clostridium difficile Infektion einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Einführung, Herr Weißflog. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Könnten Sie einmal erläutern, inwieweit Bezlotoxumab einen Einfluss auf diesen Endpunkt „klinische Heilung“ hat, oder ob das aus Ihrer Sicht keinen Einfluss hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Weißflog bitte.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielleicht sollten wir grundlegend, um das ein bisschen transparenter zu gestalten, noch zu den Endpunkten und vielleicht zum Studiendesign etwas sagen. Frau Escher würde dazu gern etwas ergänzend ausführen.

**Frau Escher (MSD):** Generell muss man sagen, dass das Clostridium difficile als Bakterium Toxine bildet und dass die Toxine im Prinzip die Darmwand zerstören und so die schweren Durchfälle entstehen. Um das Bakterium abzutöten, ist das Antibiotikum zuständig, und für die Neutralisation der Toxine ist das Bezlotoxumab zuständig, sodass das Bezlotoxumab an die Toxine andockt, sie neutralisiert; somit kann sich das Darmmikrobiom erholen und der Darm im Prinzip wieder ausheilen. Das heißt, für die klinische Heilung, also das Abtöten des Bakteriums, ist das Antibiotikum zuständig und für die Neutralisation der Toxine und die Verhinderung der weiteren Rekurrenzen, weil der Darm halt jetzt die Zeit hat, dass das Mikrobiom sich wieder ausbildet, ist das Bezlotoxumab zuständig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Also gut, jetzt geht es um Zuständigkeiten, aber welchen Einfluss hat Bezlotoxumab möglicherweise auf diesen Endpunkt „klinische Heilung“?

**Frau Escher (MSD):** Bezlotoxumab hat keinen Einfluss auf die klinische Heilung, da das Antibiotikum rein für die Abtötung des Erregers verantwortlich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ja, das ist jetzt von der Wirkweise her, aber können Sie in irgendeiner Weise nachweisen, dass es keinen Einfluss hat; es könnte ja Wechselwirkungen geben zwischen Bezlotoxumab und dem Antibiotikum.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Ich glaube, Frau Brüderl könnte dazu noch etwas beitragen.

**Frau Brüderl (MSD):** Also, wir haben den Endpunkt „klinische Heilung“ auch in den Studien untersucht und sehen da keinen statistischen Effekt, das relative Risiko liegt auf der „1“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch sicherheitshalber eine Nachfrage. Gibt es irgendwie aus den präklinischen Studien, Dosisfindungsstudien usw. irgendwelche Hinweise, dass es da möglicherweise eine Effektmofifikation gibt?

**Frau Escher (MSD):** Nein, die gibt es nicht, weil das Bezlotoxumab hochspezifisch an die Toxine bindet und keinen Einfluss auf das Antibiotikum und deren Wirkweise hat.

**Frau Dr. Müller:** Also, von der Pharmakodynamik her ist es klar, von der Wirkungsweise, es greift woanders an; aber gibt es irgendwo in der Pharmakokinetik, das kann ja auch bei ganz unterschiedlichen Stoffen sein, was Frau Bickel eben auch gefragt hatte, gibt es da irgendwelche Hinweise, weil das ist ja, wie man es einsetzt, add-on, dass es da irgendwelche Probleme gibt?

**Frau Escher (MSD):** Das ist auch in der Fachinformation nicht so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hatten jetzt noch Herrn Professor Ostermann, dann Herrn Heckemann und Frau Wieseler. – Herr Ostermann bitte.

**Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO):** Vielleicht noch ganz kurz zum Verständnis: Diese Bakterien sind ja bei einem Teil unserer Patienten einfach im Darm vorhanden, und von daher sprechen wir bei manchen bakteriellen Infektionen von einer Heilung, wenn das Bakterium komplett eliminiert ist, wie bei einer Blutstrominfektion. Hier geht es nur darum, dass dieses Bakterium weiter nachweisbar ist und auch weiter nachweisbar sein wird. Das Problem ist ja nur, dass wir zum Beispiel durch eine Antibiotikatherapie diesem Bakterium einen Vorteil verschaffen und dass es dann sich vermehren und Toxine bilden kann, und es dann zu klinischen Infektionen kommt. Die wird behandelt, die Symptome sind weg, aber eine Heilung im Sinne von „Das Bakterium ist nicht mehr da“ tritt ja gar nicht ein. Was das Bezlotoxumab einfach noch macht, ist, dass in dem Fall, wo wieder eine Überwucherung stattfinden könnte bei den Patienten durch Antibiotikatherapie, dass dann das Toxin angegangen wird, sodass das Toxin seine klinische Symptomatik ja nicht erzielen kann. Also von daher ist dieser Endpunkt globale klinische Heilung schon ein bisschen schwieriger bei dieser spezifischen Infektion als bei einer normalen Infektion zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das heißt, es ist eigentlich keine Heilung in dem Sinne, was dann im Endeffekt auftritt, sondern man spürt die Symptomatik einer erneuten Überwucherung im Clostridium difficile nicht mehr?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Frau Vehreschild.

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Ich würde es eher als eine Kontrolle beschreiben; die umliegende Mikroflora regeneriert und ist dann in der Lage, auch wieder die Clostridien zu kontrollieren, aber die sind dann nicht weg, wie Herr Ostermann ja auch schon sagte. Man muss auch bedenken, dass mit jeder erneuten Antibiotikatherapie dieses stabile Konstrukt auch wieder destabilisiert wird. Das ist auch das, was eben Frau Escher sagte, es wird dann eben durch den Einsatz des Antikörpers die Möglichkeit gegeben, dass dieses stabile Konstrukt möglich viel Zeit hat, sich noch weiter wieder zu regenerieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Heckemann, Frau Wieseler, Herrn Nell, Frau Grell, Frau Teupen. – Herr Heckemann bitte.

**Herr Heckemann:** Wir haben eigentlich zwei Fragen. Die eine ist – es wird ja immer parallel mit einer Antibiotikatherapie gegeben –: Ist denn der Verlauf dann planbar, wenn das Medikament, also Zinplava dazugegeben wird, weil ja das Toxin eigentlich das ist, was die Probleme macht, also ist der Verlauf länger der oder eben kürzer? Die zweite Frage ist: Nicht jede Antibiotikatherapie ist ja weiter erfolgreich, auch wenn die Bakterien, also CDI dann nicht weg sind nach der Behandlung, aber müsste man jetzt nun eine Reduktion feststellen können, und ist es denn in den Fällen, in denen die Antibiotikabehandlung nicht erfolgreich war, möglich, sie zu differenzieren? Haben Sie da Unterschiede festgestellt, ob dann trotz einer nicht erfolgreichen Antibiotikatherapie trotzdem Zinplava eine Wirkung hatte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Ich glaube, ich muss noch einmal zur Konkretisierung nachfragen. Mir ist die Frage noch nicht ganz klar. Also Sie fragen nach dem Zusammenhang zwischen der Antibiotikatherapie oder dem Effekt auf die Prävention der Toxinneutralisation durch Bezlotoxumab nach der Therapie, also nach der Antibiotikatherapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ostermann bitte.

**Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO):** Wenn ich das richtig verstanden habe, fragen Sie ja, ob die additive Gabe von Bezlotoxumab auf die Antibiotikatherapie der CDI-Infektion Einfluss hat. Es ist theoretisch denkbar, weil natürlich im Rahmen der Infektion sicher von dem intravenösen Compartment auch die Antikörper in den Darm gelangen. Allerdings muss man auch sagen, dass die Therapie durch die Antibiotika in der Regel ja innerhalb einiger Tage wirksam ist. Ich denke, man kann aus der Studie sicher nicht ableiten, dass die Patienten, die Bezlotoxumab bekommen haben, eben einen anderen Verlauf – jedenfalls habe ich das so nicht gesehen, das müsste man vielleicht noch einmal von der Firma hören, ob da etwas schnellere klinische Heilung eintritt in der Situation, wo das parallel gegeben worden ist, wo man das auswerten konnte –, aber theoretisch denkbar; aber, das hat sich in der Studie aus meiner Sicht nicht gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Escher.

**Frau Escher (MSD):** Nein, man konnte in Bezug auf klinische Heilung keinen Einfluss sehen von Bezlotoxumab auf die Patienten. Also, was man halt sehen kann, ist die Verringerung der Rekurrenz, aber das ist ja der Langzeiteffekt durch die Neutralisation der Toxine durch Bezlotoxumab.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Fragen scheinen ein bisschen durcheinanderzugehen; aber für uns ist das sehr wichtig, was Sie fragen, weil es die Frage der Indikation betrifft. Wir würden zum jetzigen Zeitpunkt sagen, ganz unabhängig, wie die Clostridium difficile Infektion am Anfang läuft, ist dieses Präparat dafür zusätzlich nicht geeignet für die Heilung. Es geht wirklich um die Verringerung des Rezidivs, und wir würden strikt dagegen argumentieren, im Moment auch nur den Ansatz eines Heilungs- oder initialen Therapieadditivums in Bezlotoxumab zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Frau Wieseler bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Wir haben uns in der Dossierbewertung auch intensiv mit der Frage auseinandergesetzt, welcher Endpunkt zu betrachten ist, und haben uns dafür entschieden, dass wir sowohl das Wiederauftreten der CDI als auch die globale Heilung zusammen betrachten möchten; das hatte verschiedene Gründe. Zum einen ist es so, dass der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ ja nicht nur von uns, sondern auch von den Zulassungsbehörden kritisch diskutiert wird, weil der Einfluss tatsächlich der Therapie der Primärinfektion auf diesen Endpunkt nicht abschließend einzuschätzen ist. Also, ich sage einmal, ein pathophysiologisches Bild davon, was diese Wirkstoffe rein theoretisch tun, ist das eine, das andere ist: Was passiert tatsächlich im Patienten und was ist das Ergebnis für den Patienten? Wie gesagt, nicht nur wir haben diesen Endpunkt alleine kritisch gesehen, sondern auch die Zulassungsbehörden aus verschiedenen Gründen. Für die globale Heilung spricht aus unserer Sicht darüber hinaus, dass das eigentlich der Endpunkt ist, der für den Patienten wichtig ist. Der Patient möchte nach der Behandlung der Primärinfektion kein Wiederauftreten der Diarrhö mit oder ohne Clostridium haben, also auch die Fälle, die kein Wiederauftreten der Diarrhö nach der Behandlung haben, sind wichtig für den Patienten; aber die sind in dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ nach Wiederauftreten der Diarrhö nicht enthalten. Also, wir denken deshalb, dass dieser Endpunkt das patientenrelevante Ergebnis für den Patienten abbildet und dass wir ihn zusätzlich heranziehen sollten, um den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI nach Diarrhö-Wiederauftreten“ gemeinsam zu bewerten; einfach, weil dieser Endpunkt aus verschiedenen Gründen, die in unserem Bericht und auch in den Zulassungsdokumenten diskutiert werden, mit einer Unsicherheit behaftet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vehreschild, hatten Sie sich dazu gemeldet? – Bitte schön.

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Richtig. – Noch eine Nachfrage zu Ihrer Äußerung. Sie haben jetzt gerade gesagt, es gäbe Fälle von Wiederauftreten einer CDI ohne Diarrhö. Habe ich das richtig verstanden?

**Frau Dr. Wieseler:** Nein, dann habe ich mich unklar ausgedrückt. Es gibt eben die Fälle der klinischen Heilung. Die Fälle der klinischen Heilung werden unterschieden, bei denen keine Diarrhö erneut auftritt und in solche, bei denen erneut eine Diarrhö auftritt, und nur bei den letzten wird dann geprüft, ob das eine Diarrhö mit Clostridium-Infektion ist. Für die Patienten ist aber natürlich auch das Fehlen des erneuten Auftretens einer Diarrhö relevant. Diese Fälle werden eben in dem Endpunkt „globale Heilung“ zusammengefasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach bitte.

**Frau Rettelbach (MSD):** Also, ich verstehe das von Patientensicht, keine Frage, deswegen haben wir auch den Endpunkt „globale Heilung“ dargestellt. Warum wir sagen, dass das Wiederauftreten der Clostridium difficile Infektion der relevante Morbiditätsendpunkt für die Nutzenbewertung ist, das liegt einfach daran, dass wir gesagt haben, das ist der Endpunkt, auf den man genau den Nutzen der Prävention letztlich festhalten kann, weil bei der globalen Heilung, wie Sie halt schon gesagt haben, es kann durch die Behandlung des Antibiotikums herkommen, dass der Patient natürlicherweise keine CDI mehr bekommt; aber es kann eben auch durch die Prävention durch Bezlotoxumab sein. Also, das ist so eine Vermischung von den beiden, und deswegen haben wir uns eben für das Wiederauftreten der Clostridium difficile Infektion als Endpunkt entschieden, weil ich hier genau sagen kann: Das ist jetzt der Erfolg oder Misserfolg des Bezlotoxumabs, sodass wir da eben auch den Zusatznutzen mit dem Beleg eines erheblichen Zusatznutzen abgeleitet haben; das ist der Hintergrund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Wieseler, dann noch einmal Frau Vehreschild.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht nur noch zur Klärung: Sie nehmen diese Prävention vor, um das Wiederauftreten der Diarrhö zu verhindern; aber dann nehmen Sie ausgerechnet diese Fälle nicht in die Auswertung hinein, das erschließt sich mir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Ich glaube, Frau Brüderl kann da noch etwas aufklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Ich bin jetzt unsicher, ob die Frage auf die Auswertung von dem primären Endpunkt abzielt. Wenn das der Fall ist, kann ich dazu nur sagen: Wir haben in der primären Analyse tatsächlich die Fälle, die keine erneute Diarrhö hatten, nicht als rezurrente Fälle gezählt, haben aber in der Sensitivitätsanalyse genau den anderen Fall betrachtet, nämlich die Patienten ohne Diarrhö in die Rekurrenz mit reingezählt, und wir sehen in beiden Analysen einen statistisch signifikanten Vorteil von Bezlotoxumab.

**Frau Dr. Wieseler:** Dann haben Sie das gemacht, was wir auch gemacht haben, nämlich beide Endpunkte betrachtet, sowohl das Wiederauftreten der CDI als auch die globale Heilung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Also, wie gesagt, wir haben primär eben den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ betrachtet und, wie meine Kollegin auch gesagt hat, ist natürlich für den Patienten auch die globale Heilung von Relevanz, aber für die Fragestellungen, um die es hier geht, nämlich die Indikation von Bezlotoxumab, sehen wir eben das Wiederauftreten der CDI als den relevanten Endpunkt an.

**Frau Dr. Wieseler:** Dann sind wir uns, glaube ich, gar nicht so uneinig. Wir sehen lediglich die Notwendigkeit, einen Endpunkt, den Sie ja auch als relevant betrachten, zusätzlich

heranzuziehen, weil wir den primären Endpunkt mit den Unsicherheiten behaftet sehen, die, wie gesagt, nicht nur wir, sondern auch die Zulassungsbehörden beschrieben haben. Auch aus Patientensicht sind genau die Fälle, wo es überhaupt nicht zum Wiederauftreten der Diarrhö kommt, sicherlich relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vehreschild, Sie hatten sich eben schon gemeldet. Ich weiß nicht, ob sich das mittlerweile erledigt hat. – Okay.

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Ich wollte noch sagen – ich bin natürlich kein Patient, aber ich kommuniziere natürlich mit Patienten –, für mich wäre es immer wichtig, da eine größtmögliche Klarheit dem Patienten gegenüber haben zu können, wenn ich über Indikationen spreche. Es ist natürlich grundsätzlich richtig, dass es bei dieser Erkrankung noch sehr viele Unklarheiten zur Pathophysiologie gibt, gerade diese Verknüpfung von primärer Episode und Rekurrenz, da gibt es noch viele offene Fragen; aber wenn ich dem Patienten zum einen sage – da sind wir uns, glaube ich, jetzt in der Vordiskussion ziemlich einig gewesen –, das ist jetzt ein Mittel, das soll zur Prävention und nicht zur Therapie eingesetzt werden, aber gleichzeitig basiert dann meine Aussage auf dem Endpunkt „globale Heilung“, dann ist das für mich ein bisschen verwirrend. Ich fände es klarer und auch klarer vermittelbar, wenn ich mich dann wirklich auf den Aspekt beziehen könnte, den ich meine.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Nell, Frau Grell, Frau Teupen, Frau Bickel. – Herr Nell bitte.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine Frage, die geht jetzt auf das Rekurrenzzisiko ein. Sie haben ja Faktoren benannt zum hohen Rekurrenzzisiko. Vielleicht könnten Sie darauf noch einmal eingehen, woher Sie diese Faktoren jetzt haben. Da wären sicherlich auch noch andere zumindest diskutabel gewesen wie Niereninsuffizienz oder Immunschwäche, dann wie sich das hohe Rekurrenzzisiko abgrenzt vom vielleicht mittleren Rekurrenzzisiko, und dann wäre auch noch die Frage mit den hypervirulenten Stämmen. Das ist ja einer dieser Faktoren, die hatte ich jetzt nicht gefunden; das ist jetzt ein anderes Thema, aber bei den Patientenzahlen nehmen Sie die hypervirulenten Stämme nicht mit hinein als Kriterium, aber, wie gesagt, die habe ich jetzt nicht gefunden. Vielleicht könnten Sie das noch kurz erläutern. Ach so, und dann noch ganz kurz das Alter, das war ja älter als 65 Jahre. Ich fand es jetzt erstaunlich, wenn ich beim RKI gelesen habe, dass in Deutschland die Patienten Ende 70 sind. Dann habe ich da doch eine Diskrepanz. Vielleicht können Sie mir das bitte erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Ich glaube, wir müssen uns da ein bisschen hineinteilen. Zum ersten Teil der Risikopatienten würde Frau Escher gern etwas ergänzen.

**Frau Escher (MSD):** Bei uns waren die Risikopatienten definiert älter als 65 Jahre, immunsupprimiert, eine vorhergehende CDI-Episode gehabt und eine schwere CDI bzw. hypervirulente Stämme. Bei uns wird halt in der Studie jede Stuhlprobe eingeschickt, um zu gucken, was für ein Stamm das ist. Das ist wahrscheinlich im klinischen Alltag bezüglich der hypervirulenten Stämme nicht immer so machbar. Von daher sind die mit bei uns drin, weil die halt besonders viele Toxine bilden und besonders gefährlich für den Patienten sind.

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten ja angesprochen, dass Sie als einen der Risikofaktoren die Rekurrenz hatten. In allen Leitlinien wird sie nach acht Wochen definiert, Sie haben es nach sechs Monaten definiert. Insofern frage ich mich, warum Sie das hier anders definiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Also, es geht jetzt um die eingeschlossenen Patienten – –

**Frau Dr. Grell:** Also, die Frage ist, wenn Sie nach sechs Monaten gehen, wissen Sie gar nicht, ob es eine Neuinfektion ist oder aber ob es tatsächlich ein Rezidiv ist. Das ist das eine. Zum anderen ist ja – Sie hatten es angesprochen – bei der Definition ungefähr ein 25-prozentiges Risiko, bei solchen Patienten, eine Rekurrenz zu erleben. Sie haben im Placebo-Arm aber nur eine Rekurrenz von 16,5. Sie haben auch angesprochen, dass die Mortalität erhöht ist. Die Mortalität ist nach dem ersten Rezidiv um die 30 Prozent; Sie haben um die 10 Prozent, noch hochgegriffen an Mortalität. Das heißt die Frage ist, die völlig unverständlich ist, ob das überhaupt Hochrisikopatienten sind, und wie Sie in Abgrenzung zu hohem Risiko definieren, wie Ihre Zulassung ist. Ihre Studie war ja nicht für hohes Risiko, – Sie hatten ja eine andere Indikation beantragt – Wie wird hohes Risiko gegen mittleres Risiko abgegrenzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Escher.

**Frau Escher (MSD):** Generell hatten 75 Prozent der eingeschlossenen Patienten mindestens einen Risikofaktor für ein hohes Risiko, also für das hohe Alter, für die Immunsuppression, für die schwere CDI, für eine Vorgeschichte in der CDI und einen hypervirulenten Stamm. Man muss halt dazu sagen, dass die Patienten, die eine erste CDI haben von 15 Prozent bis 35 Prozent eine weitere Episode erleiden, also eine Rekurrenz bekommen, und von denen bekommen bis zu 65 Prozent aller Leute CDI. Daher ist das Bezlotoxumab dadurch, dass es die Toxine neutralisiert und der Darm gut ausheilen kann und das Mikrobiom sich wieder erholen kann und sich wieder neu aufbauen kann, ein sehr guter Schutz für diese Patienten.

**Frau Dr. Grell:** Das ist so nicht korrekt, wie Sie es hier schildern. Das Risiko ist immer definiert innerhalb von zwei Monaten; Sie machen plötzlich sechs Monate daraus. Das erklärt natürlich auch, dass sie über sechs Monate nachher ein ganz anderes Risiko haben, das sieht man ja hier im Placebo-Arm. Die hypervirulenten Stämme werden in den Leitlinien zum Teil diskutiert, aber nirgendwo als Risikofaktor genommen, zumindest für Deutschland, und auch sehr schön einer der Stellungnehmer hatte ja hier die Arbeit von Lübbers noch einmal eingereicht, demnach tritt also die schwere CDI ab 79 Jahren auf. Also müssen wir sagen: 65 scheint für Deutschland zumindest kein Risiko zu sein, auch wenn in allen Leitlinien 65 als der Cut gilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank noch einmal, auch für die Konkretisierung. Ich denke, Frau Brüderl würde gern noch etwas beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Ihre Frage, glaube ich, zielt darauf ab, wie man jetzt zu der Definition zu den Risikofaktoren gekommen ist. Das hat sich einfach in der EMA-Diskussion anhand der

Studien ergeben. Also, das waren ja geplante Subgruppenanalysen in den Studien, und die hat man herangezogen. Es gibt sicherlich auch noch andere Risikofaktoren, wie Sie sie auch angesprochen haben. Man hat jetzt einfach das genommen, wofür man Zahlen hat, was man kennt, und so hat es auch Eingang in die Fachinformation gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Aber wenn man sich die Patientenpopulation bei Ihnen anguckt, können Sie nicht sagen, wie viele letztlich nach acht Wochen ein Rezidiv hatten oder nicht, jedenfalls habe ich es nicht gefunden, vielleicht haben Sie ja die Daten. Aber wenn Sie sich angucken, wie der weitere Verlauf bei diesen Patienten ist, dann ist der ungewöhnlich milde. Dann stellt man sich die Frage, ob nicht Absetzen der Antibiose, so wie es in allen Leitlinien als erste Maßnahme verlangt wird, dass man prüft, ob man Patienten absetzen kann bezüglich der Antibiose, nicht eine Option gewesen wäre. Wären es sehr schwere Verläufe gewesen, wäre das nicht möglich. Also stellt sich hier die Frage: Bei wie vielen Patienten hätte man eigentlich die Antibiotikatherapie absetzen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Weißflog. Frau Müller, hatten Sie eine Frage dazu?

**Frau Dr. Müller:** Nicht zu diesem Themenkomplex.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir Herr Weißflog, Herr Wörmann.

**Herr Weißflog (MSD):** Ich lasse auch gern Herrn Wörmann den Vortritt, wenn es um die Leitliniendiskussion geht, ich denke, das ist sehr wichtig an der Stelle.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das ist Ihr Job!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Escher.

**Frau Escher (MSD):** Laut der aktuellen deutschen Leitlinie der PEG update 2018 wird das Absetzen einer auslösenden Antibiotikatherapie nur noch mit C empfohlen. Das Absetzen des verantwortlichen Antibiotikums ist außerdem aufgrund der Schwere der Grunderkrankung oft ja auch nicht möglich. In der Post-hoc-Analyse wurde auch gezeigt, dass der positive Effekt durch Bezlotoxumab auch bei begleitender Antibiotikatherapie bestehen bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):**Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Grell, der Punkt für uns hier war jetzt ein anderer, warum wir uns in der Stellungnahme auch anders positioniert haben. Der Punkt ist: Jetzt haben wir die CDI-Infektion. Bei welchem Patienten entscheiden wir uns aufgrund von prädiktiven Markern für die Wirksamkeit dieses Präparates für einen Einsatz von diesem Antitoxin? Dann können wir uns, glaube ich, im Moment nur auf die Studiendaten beziehen. Deswegen haben wir den Genotyp nicht reingenommen, weil der in der Subgruppenanalyse, die war festgelegt, Stratifikationsmerkmale waren es gewesen, und da kommt kein signifikanter Unterschied heraus. Das ist zwar minus 10,8, das ist ein Unterschied, der ist aber statistisch nicht signifikant, und die Konfidenzintervalle überlappen sich mit 1,0. Deswegen haben wir den Ribotyp nicht reingenommen, nicht, weil das nicht ein sinnvoller prognostischer Marker ist,

aber er ist nicht prädiktiv für die Wirksamkeit dieses Präparates, während das Alter – wir können locker diskutieren 70, 79 wäre vielleicht besser – aber prädiktiv ist auf 65 festgelegt worden. Weil jetzt in unserem Bereich Hämatologie/Onkologie fast immer die Immunsuppression als wesentlicher Faktor mit herein kommt, und da können auch zwei oder drei Faktoren hereinkommen. Wir hatten am Anfang gefragt, ob nicht ein Score herauskommen will. Wir haben es auch selbst in unserer Diskussion aufgeworfen. Das wäre aber eine Post-hoc-analyse, und es hätte natürlich methodisch deutliche Schwächen, während wir eigentlich begeistert sind, hier einmal zwei Studien zu haben, die auch noch sehr ähnliche Daten haben. Also deshalb haben wir uns zum jetzigen Zeitpunkt festgelegt: Wir nehmen hier die prädiktive Aussagefähigkeit, und das sind die prästratifizierten Merkmale, und das sind die vier, die wir genannt haben. Dass in der Spätanalyse alles herauskommt, bitte ja; aber dann hätten wir keine wirkliche prädiktive Wertigkeit der Marker. Wenn wir sagen, wir nehmen einmal 79 jetzt als Alter, das wäre anders, als wir sonst vorgehen würden. Deswegen sind wir bei uns jetzt so vorgegangen, und den Ribotyp würden wir jetzt heraushalten, obwohl wir überhaupt nicht leugnen, dass das prognostisch relevant sein könnte; aber nicht in diesen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Grell und dann Nachfrage Frau Müller.

**Frau Dr. Grell:** Herr Wörmann, das Problem mit dieser Studie ist, dass sie für eine andere Indikation ganz breit beantragt war. Dann ist ja alles post hoc gelaufen. Wenn man sich das anguckt, dann sind das keine Hochrisikopatienten. Also, alle haben ja eine hohe Mortalität im ersten Rezidiv; das ist gar nicht da. Die sind ja sogar im zweiten Rezidiv, da steigt die Mortalität noch mehr an, und wir haben hier eine Mortalität, die liegt zwischen 7 und 10 Prozent im Placebo-Arm. Das ist einmal schon völlig klar, dass das keine schwerkranken Patienten sind. Natürlich geht es im Wesentlichen, gerade wenn ich an Ihre Patienten aus der Onkologie oder an die Niereninsuffizienten denke, oder Patienten mit einem Crohn oder einer Colitis, das sind natürlich sehr gefährdete Patienten, aber da habe ich eine ganz andere Rezidivrate, und da habe ich eine ganz andere Mortalität. Deswegen ist die Frage: Liegen wir hier eigentlich richtig, wenn wir uns fragen: Welcher Patient sollte das kriegen? Aus den Studien können wir es nicht herausnehmen, weil die Beantragung der Zulassung ja völlig weg von hohem Risiko war, sondern für jeden ab 18.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Es kann sein, dass das vorher so beantragt wurde, nichtsdestotrotz hat halt aufgrund dieser Studien, MODIFY I und MODIFY II die EMA sich das eben auch angeguckt und uns deswegen auch die Zulassung wirklich nur für die Patienten gegeben, bei denen diese Risikofaktoren eben spezifiziert waren und man halt eben Bezlotoxumab zur Prävention eben auch gibt und bei diesen Patienten auch einsetzen sollte, weil da die Daten da sind. Das war ja letztlich der Hintergrund, warum die EMA so entschieden hat und uns deswegen auch die Zulassung so erteilt hat, ziemlich genau mit der Angabe dieser Subgruppen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist nicht meine Aufgabe, die Studie zu rechtfertigen. Grundsätzlich schon noch einmal die positiven Merkmale, dass es zwei randomisierte Studien

gibt mit sehr hohen Patientenzahlen und für uns im Krankenhausbereich, jetzt auch speziell bei uns, ist jedes Rezidiv eine enorme Belastung für das ganze Haus, das wird auch gesagt. Die Patienten werden isoliert, es ist ein Mist. Wenn wir einen Unterschied von 40 Prozent haben, bei den Rezidiven sind das bis zu 40 Prozent, dann ist das für uns ein hoher Gewinn, auch wenn ich durchaus nachvollziehen kann, dass wünschenswert wäre, die Gruppe noch enger einzugrenzen. Nur haben wir jetzt hier eine randomisierte Studie mit einem deutlich hochsignifikanten Unterschied; das hat für uns klinische Bedeutung, auch so, wie es hier vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Also, ob die EMA jetzt aus der Studie die richtige Indikation abgeleitet hat, das ist eine Frage, die muss die EMA beantworten. Faktum ist nur, ohne das jetzt in irgendeiner Form bewerten zu wollen, dass von der EMA auf der Basis dieser beiden Studien eben eine Zulassung zur Prävention der Rekurrenz für erwachsene Patienten mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI abgeleitet wird. Ob das jetzt bei einem 65-Jährigen der Fall ist, ob das jetzt bei den anderen Spezifikationen der Fall ist, ist eine Frage, die wir im Zusammenhang mit der Bewertung der Zulassungsstudie mit der EMA diskutieren müssen, aber es wäre jetzt, glaube ich, ein Fehler, dies mit dem pU zu diskutieren, der sicherlich eine breitere Zulassung wollte, sie nicht bekommen hat. Aber die Daten haben für die EMA, sage ich einmal, ausgereicht, um da eben zu einer entsprechenden eingeschränkten Zulassung zu kommen; ob das richtig ist, ist eine völlig andere Frage. – Jetzt haben wir Frau Müller noch einmal dazu, dann Frau Teupen, Frau Bickel, Herrn Heckemann.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage an den medizinischen Experten, die sich auf das, was eben diskutiert wurde, bezieht. Zum einen erleben Sie in der klinischen Praxis einen Unterschied zwischen wirklich hochbetagten Patienten, die sozusagen in Deutschland eine Zielgruppe sind, die das besonders häufig erleidet, und den Jüngeren, die aber ebenfalls ein erhöhtes Risiko nach diesen Kriterien haben. Also, gibt es hier einen grundsätzlichen Unterschied nach Ihrer Erfahrung? Das war die eine Frage, und die andere Frage war noch: Zur Definition einer Rekurrenz sechs Monate oder acht Wochen? Sie haben das ja eben schon erläutert, Herr Professor Ostermann, die Vorstellung einer wirklichen Neuinfektion oder was vielleicht ein Konstrukt ist, weil sozusagen die Erreger immer da sind, was man halt merkt, wenn das Toxin irgendwann entsprechend zahlreich da ist: Macht es für Sie einen Unterschied, acht Wochen oder sechs Monate? Das wäre die zweite Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vehreschild.

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Erst einmal zu Ihrer ersten Frage: Persönlich aus meiner klinischen Erfahrung würde ich sagen, es gibt durchaus einen Unterschied zwischen einem multimorbiden älteren Patienten, weil dort auch einfach der Faktor „wiederholte Antibiotikatherapien“ ein größeres Risiko darstellt, das heißt, selbst wenn ich den erfolgreich behandle, hat er eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass er aufgrund seiner Komorbiditäten auch wieder weitere Antibiotika braucht und dann die Erkrankung auch wieder erneut ausgelöst wird. Auch aufgrund seines Alters und wahrscheinlich seines Immunsystems sehe ich da ein grundsätzlich höheres Risiko für eine Rekurrenz. Als Kontrast ein anderer Typ Patient, den ich häufig sehe, sind Patienten, die jung sind, zum Beispiel einen zahnmedizinischen Eingriff hatten und denen dort eine Prophylaxe gegeben wurde. Da mache ich mir aber selten Sorgen, dass die jetzt in einer Rekurrenzschleife landen, weil es einfach

nicht so wahrscheinlich ist, dass andere destabilisierende Faktoren im weiteren Verlauf wieder dazu kommen; das gibt es aber auch in seltenen Fällen, muss man sagen. – Das zu dem einen Punkt.

Acht Wochen oder sechs Monate, ist das relevant? Also, Sie haben natürlich recht, wir haben vorhin gesagt, es kommt alles auf die Regulation der Toxinausschüttung an durch das Umfeld der Clostridien. Es ist aber natürlich trotzdem so, dass es zwischen Stämmen Unterschiede in der Virulenz gibt, deshalb gibt es ja hypervirulente Stämme, das heißt so ganz alle in einen Topf werfen kann man die dann doch nicht; aber natürlich ist es unwahrscheinlicher, dass jemand, der eine stabile Mikrobiota hat, überhaupt erkrankt, egal, wie virulent dieser Stamm ist. Da haben Sie Recht, und das haben wir auch so gemeint, wie wir es vorhin gesagt haben.

Noch einmal acht Wochen oder sechs Monate? Wenn man davon absieht, muss man einfach sagen: In sechs Monaten kann natürlich viel passieren, da kann ein Patient viele Antibiotikatherapien bekommen und jede dieser Therapien kann dann immer ein erneuter Auslöser für eine Rekurrenz sein, und deshalb habe ich natürlich kumulativ ein höheres Risiko, wenn ich sechs Monate beobachte als wenn ich acht Wochen beobachte. Eigentlich muss man sagen, ist das natürlich eine sehr genaue Aufarbeitung des Patientenverlaufes. Und persönlich, wenn ich mir die Patienten ansehe, die meisten Rekurrenzen entstehen innerhalb der ersten vier Wochen nach Absetzen der Standardtherapie. Also da, wenn Sie so ein Peak haben, und in den nächsten sechs Monaten, was dann kommt, hat wahrscheinlich nicht mehr so viel zu tun mit dieser ersten Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann sind wir aber exakt da, wo Frau Dr. Grell eben war; da möchte ich noch einmal nachhaken. Frau Grell hat ja eben gesagt, in den Leitlinien und was man so in der Literatur sieht, geht man normalerweise von acht Wochen aus. Hier hat man die Patienten nach sechs Monaten betrachtet. Dann sind wir wieder bei der Zulassungsstudie. Sie sagt ja auch, im Placebo-Arm hat man relativ günstige Ergebnisse. Ist das dann wirklich das Patientengut, und ist der Nachbeobachtungszeitraum oder das Ansetzen nach sechs Monaten wirklich noch geeignet, wenn durch diesen langen Zeitverlauf eben die Ursachenforschung und die Frage, was ist jetzt konkret der Auslöser jenseits des Umstandes, dass die immer so geschlummert haben, ist das das Patientenklientel, das man eben eigentlich im Rahmen dieser Zulassung betrachten muss? Also, diese sechs Monate sind für mich jenseits der anderen Kriterien, die die EMA akzeptiert hat, 65 Jahre, nicht nur, na ja, das ist ja eher selten, wir haben es eher mit den alten Multimorbis zu tun. Da würde ich noch sagen, da kann man noch ein bisschen sportlich darüber hinweggehen. Aber sind diese sechs Monate dann noch das Patientenklientel mit einem hohen Rekurrenzrisiko, oder ist das dann doch irgendetwas, wo man sagt, na ja, da kann zwischenzeitlich so viel passiert sein, dass man gar nicht mehr weiß, ob das jetzt das Ergebnis eines hohen Rekurrenzrisikos oder anderer exogener Faktoren ist, die zwischenzeitlich eingetreten sind? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich sehe den Punkt auch genauso. In unserem Bereich sind die sechs Monate deswegen relevant, weil diese Patienten, wenn die rezidivieren, akute myeloische Leukämie, kriegt auch noch ein Clostridium difficile mit Niereninsuffizienz, hohe Mortalität, den bringen wir durch, auch mit Fidaxomicin bei Hochrisiko, dann kriegt er drei oder vier Monate später eine allogene Transplantation; dann kriegt er wieder hohe Antibiotikatherapie, dann ist das ein extrem hoher Risikopatient, dass der wieder eine Clostridium-difficile-Infektion kritisch durchmacht, und natürlich wäre das für uns ein



Risikopatient. Wir werden ihn aber nicht wieder nach acht Wochen eingestellt haben, und das trifft auch bei Hodgkin-Lymphompatienten oder Ähnliche zu, die dann so spät wieder aggressive Therapien bekommen. Der Faktor ist natürlich wichtig; es ist nicht alleine der noch bestehende Clostridienbefall, sondern dass wir wieder etwas machen, aber für uns sind das die Gruppen, die wir aussuchen dafür, wo wir denken, da investieren wir das Krankenhausgeld, um die Patienten vor der zweiten Infektion zu schützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann haben wir jetzt Frau Teupen, Frau Bickel, Herrn Heckemann.

**Frau Teupen:** Ich denke, die Diskussion zu dem Risiko brauchen wir jetzt auch nicht mit Fragen zu befeuern. Ich hätte mal noch eine Frage zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Das IQWiG schreibt ja auch, dass Daten zur Hospitalisierung nicht vorlagen. Gab es noch andere Aspekte zur Morbidität, die Hinweise geben, zum Schmerz lagen auch keine verwertbaren Daten vor, Lebensqualität wurde nicht erhoben; das ist vielleicht auch nicht so einfach in der Gruppe. Können Sie dazu noch irgendetwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** In der Tat wäre es wünschenswert gewesen, dass wir hier Lebensqualitätsdaten erhoben hätten. Die Studien wurden, glaube ich, im Jahr 2010 konzipiert, also noch vor AMNOG, deswegen haben wir auch nichts ableiten können, aber das wäre natürlich wünschenswert gewesen. Zu dem zweiten Punkt müssen Sie mir noch ganz kurz helfen.

**Frau Teupen:** Schmerz zum Beispiel und Rehospitalisierung.

**Herr Weißflog (MSD):** Dazu würde Frau Rettelbach noch etwas ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach bitte.

**Frau Rettelbach (MSD):** Zum Endpunkt Schmerz konnten wir keinen Unterschied zwischen Bezlotoxumab und der Placebogruppe entdecken. Bezüglich Rehospitalisierung ist es so, dass wir einen signifikanten Vorteil hier für die Patienten mit einer Prävention mit Bezlotoxumab nachweisen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Die Rehospitalisierung ist ja ein weiterer Fragenkomplex. Ich weiß nicht, ob wir das andere abgeschlossen haben, sodass wir uns dem jetzt zuwenden könnten?

(Zuruf von Frau Bickel)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wozu hatten Sie? Ja, gut. – Dann machen wir zunächst Frau Bickel, Herr Heckemann, auch zur globalen Heilung oder zu etwas anderem?

(Herr Dr. Heckemann: Hat sich erledigt!)

– Hat sich erledigt. – Frau Bickel zur globalen Heilung, dann kommen wir zur Rehospitalisierung.

**Frau Bickel:** Mir ist es immer noch nicht klar, warum Sie als pharmazeutischer Unternehmer diesen Endpunkt „globale Heilung“ eigentlich nicht als relevant in Ihrem Fall ansehen; denn er ist ja definiert. Die Patienten werden eingeschlossen, die ein Ereignis hatten, die als klinische Heilung in dem weiteren Verlauf keine erneute Diarrhö hatten sowie Patienten, die zwar keine klinische Heilung hatten, aber im weiteren Verlauf eine erneute Diarrhö aufweisen, die jedoch nicht mit einem positiven Stuhltest auf CDI waren. Mir ist jetzt nicht ganz klar: Also, wenn Sie sagen, „globale Heilung“ ist eigentlich aus Ihrer Sicht für Ihr Anwendungsgebiet nicht relevant, aber dann würden Sie doch sagen, dass das Wiederauftreten der Diarrhö nach einer klinischen Heilung zeigt, dass da das Bezlotoxumab noch keinen Einfluss hat. Das verstehe ich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Das ist praktisch das, was Frau Wieseler vorhin gesagt hat, weil man den Umkehrschluss eigentlich macht. Also, man guckt sich – das ist wirklich ein bisschen kompliziert, weil man sich eigentlich die Versager anguckt und dann sieht – – Also, die Differenz guckt man sich dann an, aber bei der globalen Heilung ist es eben so, wenn jemand keinen Diarrhö hat, dann kann es halt einfach sein, dass er nach der Behandlung keine Diarrhö mehr bekommt eben durch diese gleichzeitige Gabe von Bezlotoxumab mit dem Antibiotikum durch die Prävention, während bei dem Wiederauftreten der Diarrhö, wenn ich da einen Unterschied sehe zwischen dem Placebo-Arm und Bezlotoxumab, dann weiß ich eben genau, wie groß der Anteil derjenigen Patienten ist, die wirklich von einer Prävention mit Bezlotoxumab profitiert haben; das ist eigentlich der Grund. Ich meine, es geht mir jetzt nicht so darum, dass man den Endpunkt „globale Heilung“ irgendwie schlechtmacht und sagt, er ist nicht patientenrelevant. Das ist für uns eigentlich gar nicht so das Thema, deswegen haben wir ihn auch dargestellt. Das Problem ist halt nur, dass ich bei diesem globalen Heilungsendpunkt so einen Mischmasch habe „zwischen der Patient hat wahrscheinlich keine Diarrhö bekommen, weil er eben auch gleichzeitig Bezlotoxumab bekommen hat“ oder aber auch einfach nur, weil er einfach keine gekriegt hat; das ist der Hintergrund, warum wir gesagt haben, der andere ist halt einfach sauber, weil ich das genau weiß: Okay, das ist zurückzuführen auf die Prävention mit dem Präparat, dessen Nutzen wir hier nachweisen wollen. Das ist einfach der Hintergrund von der ganzen Geschichte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, dann Frau Müller.

**Frau Bickel:** Das verstehe ich nach wie vor nicht, weil das Patienten sind, die ein hohes Rezurrenzzisiko aufweisen, die bestimmte Risikofaktoren haben. Also dann würde das bedeuten, dass das Wiederauftreten der Diarrhö, also quasi diese Zwischenebene, dass, wenn es nicht auftritt, dass das Bezlotoxumab da keinen Einfluss hat bzw. Sie wissen es nicht, aber davon muss man doch ausgehen. Also deswegen halte ich diesen Endpunkt „globale Heilung“ doch für relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach oder Frau Brüderl; wer möchte? – Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Wir haben uns halt den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ als den primär relevanten angeschaut hier in der Indikation; Bezlotoxumab ist ja zugelassen zur Prävention einer Rezurrenz einer CDI, und wir halten den Endpunkt „globale Heilung“ schon

für relevant, aber um die Fragestellung, um die es hier geht, konkret zu beantworten, ist halt der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ für uns der methodisch am saubersten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich frage mich gerade, ob das vielleicht hier ein Scheingefecht ist, aber ob nicht hier eventuell eine Vermischung vorliegt. Weil Sie haben immer gesagt, wir wollen die Wirksamkeit nachweisen von unserem Wirkstoff. Darum geht es ja hier nicht, wir wollen hier – das ist mit der Zulassung ja schon belegt – praktisch für das Anwendungsgebiet für die Patienten, die im Anwendungsgebiet insgesamt den Zusatznutzen; das ist ein bisschen eine andere Fragestellung. Sie sagen immer: Wir wollen genau wissen, was Bezlotoxumab macht; was macht es? Aber für uns ist wichtig: Was macht es, wenn man es so einsetzt in dem Anwendungsgebiet wie zugelassen für diese Patienten, für die es zugelassen ist? Das ist dann der zweite Diskussionspunkt; vielleicht liegt es daran.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weißflog, dann Frau Grell und dann machen wir weitere Visiten.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielleicht um es noch einmal ein bisschen einzugrenzen: Wir versuchen ja hier in der zu bewertenden Indikation – und da ist ja das Wiederauftreten der CDI das zentrale Behandlungsziel –, da wollen wir den Zusatznutzen unseres Präparates, ohne die Antibiose jetzt da noch mit hineinzuziehen, bewertbar machen. Vielleicht klärt es das ein bisschen auf, oder?

(Zuruf Frau Müller)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Grell, dann Herr Rodewyk noch zu dem Komplex, dann Frau Wieseler.

**Frau Dr. Grell:** Frau Vehreschild, Herr Wörmann, Patienten, die eine erneute Durchfallepisode in sechs Monaten haben, wie viel ist davon ist auf Clostridien zurückzuführen und wie viel ist auf andere Ursachen zurückzuführen? Also, Sie hatten ja bereits gesagt, Sie machen Knochenmarkstransplantationen, Sie geben erneut Zytostatika, machen ja auch viele Durchfall, Mykosen; wie viel davon sind in etwa wieder Clostridium-difficile-bedingt und wie viele nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das haben wir nie so untersucht. Trotzdem, glaube ich, könnten deutsche Patienten an einer Studie teilgenommen haben, dieses Kriterium hier, was ich eben schon darstellte, ist, dass man die breite Spanne von sechs Monaten genommen hat, das können wir schon für unsere Patienten gut nachvollziehen, dass wir uns nicht auf die kurze Acht-Wochen-Frist beschränkt haben, genau aus diesem Grund. Es ist völlig klar für uns; aber klinisch gibt es natürlich viele andere Gründe für die Diarrhö, aber die, die dann wirklich so kritisch sind, das sind eben diejenigen, die vorher schon eine Clostridium-Infektion gehabt haben und die wir potenziell davon einen deutlichen Teil reduzieren können, dann sehen wir dafür einen Gewinn, einen Mehrwert für uns. Wenn das jetzt mit einem prädiktiven Marker sechs Monate da ist: Ja, gerne eine zweite Studie mit acht Wochen; haben wir aber nicht. Frau Vehreschild, hat das deutlich macht: Es ist ja nun gut verträglich. Trotzdem müssen wir es

rechtfertigen, müssen Patienten aufklären über das Präparat, wir müssen ein klares Ziel haben, dass es das Rezidiv verhindert, und wir müssen sagen: Was ist für deine Situation mit Zahlen belegt? Da haben wir nur diesen Marker, und das ist diese Sechs-Monats-Frist. Anders können wir auch nicht vorgehen. So gehen wir aber auch speziell jeweils bei allen ähnlichen Medikamenten vor.

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung, das war ein Missverständnis. Es ging darum, ob man den Punkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ anerkennt oder nicht. Die Diarrhö kann ja eine Vielzahl von Ursachen haben, gerade wenn man diesen langen Zeitraum anguckt, und da stellt sich dann schon die Frage: In wie vielen Fällen diagnostizieren Sie dann eine Clostridium difficile Infektion und in wie viel Prozent etwa nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Wörmann und dann Frau Vehreschild.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie meinen, es ist möglicherweise kein echter kausaler Zusammenhang hier da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Frau Grell fragt, wie viel Prozent, Prozent nicht, aber ist die Masse auf CDI zurückzuführen oder ist ein Durchfall, weil eben irgendwelche anderen antibiotischen Therapien jetzt dazwischengeschaltet worden sind? Das ist eine relativ spannende Frage.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, trotzdem für uns: Was an dieser Studie spannend ist, ist, dass hier zwei Toxinpräparate getestet worden sind. Ein zweites, wo diese Unterschiede alle nicht da waren. Deswegen glaube ich, ist das ein spezifischer Effekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vehreschild noch einmal, und dann Frau Escher.

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Ich finde die Frage sehr schwierig zu beantworten, weil auch da kommt es natürlich wieder darauf an, in welchem Kollektiv wir uns das angucken. Wenn ich jetzt nur den Höchstisikopatienten, AML-Induktion, Stammzelltransplantation, nehme, dann würde die Zahl wahrscheinlich viel höher liegen, als wenn wir eine gemischte Gruppe von hämatoonkologischen Patienten nehmen, und die wäre dann noch wieder viel höher, als wenn wir eine überhaupt gemischte bunte Gruppe von Patienten nehmen. So spezifische Studien gibt es zu der von Ihnen gestellten Frage leider nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Escher.

**Frau Escher (MSD):** Ich glaube, man muss das trennen. Einmal gibt es ja den Risikofaktor, dass beidem Patienten, bevor er Bezlotoxumab bekommen hat, ein halbes Jahr vorher geguckt wurde: Hat er schon eine CDI gehabt oder nicht? Dann muss man halt gucken. In unserer Studie haben wir nach zwölf Wochen geguckt; es gibt aber auch Langzeitdaten bis zu zwölf Monaten, wo gezeigt wurde, dass das Bezlotoxumab – – Es hat halt eine sehr lange Halbwertszeit von 19 Tagen und kann daher den Patienten auch lange schützen. Man sah halt wirklich sehr gut, dass der Effekt von Bezlotoxumab, die Reduktion der Rekurrenzen und die Prävention, halt über zwölf Monate erhalten bleibt. Also einmal hat man zurückgeguckt, und in unserer Studie nach vorne geguckt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nach vorne, okay, danke. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Das „Arzneimitteltelegramm“ hat sich auch gerade mit Ihnen beschäftigt und da sind denen im Gegensatz zu der IQWiG-Auswertung Nebenwirkungen im kardiovaskulären Bereich wie Herzinsuffizienz aufgefallen. Frage an die Kliniker und an Sie: Gibt es da irgendetwas, haben Sie etwas gesehen, gerade wenn ich mir das Klientel angucke, das ist hochehrkrank, ist alt, gibt es da in Ihren Studien irgendwelche Daten dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Escher.

**Frau Escher (MSD):** Die FDA hat sich für einen Warnhinweis bezüglich Herzinsuffizienz in ihrer Fachinformation entschieden, die EMA hatte die gleichen Daten, die hat sich diese angeguckt und hat sich dagegen entschieden. Es handelt sich hier wirklich nur um einen numerischen, nicht signifikanten Unterschied, und die Fallzahlen waren sehr gering, sodass man eine definitive Schlussfolgerung dazu einfach auch nicht ziehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler bitte. Sie haben doch wahrscheinlich noch einiges auf der Liste.

**Frau Dr. Wieseler:** Genau. – Ich möchte noch einmal auf die Auswertung zu den Hospitalisierungen zurückkommen. Sie haben das ja in der EMA-Studie nicht spezifisch erhoben. CDI verursachte Hospitalisierungen und Sie haben dann versucht, das aus den Studiendaten nachträglich auszuwerten. Die Analysen, die Sie dazu im Dossier vorgelegt haben, unsere Bewertung dazu, haben wir ja im Bericht beschrieben. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt, wo Sie die SUE-Daten diesbezüglich auswerten. Was ich da nicht ganz verstanden habe, ist, wie Sie vorgegangen sind. Also, Sie haben den Text für das SUE herangezogen für die Auswertung. Haben Sie da auch eine Textanalyse mit diesen Wild Cards gemacht, wie im Dossier? – Okay. Das bedeutet für mich, dass da die gleichen Schwächen in dieser Analyse vorliegen wie wir sie auch in unserem Bericht beschrieben haben.

Was mir auffällt bei dieser Analyse ist, dass Sie in der Analyse im Bericht mit 139 Ereignissen herausgekommen sind, jetzt haben Sie nur noch 64. Das ist mir unverständlich. Also, wenn Sie davon ausgehen, dass sie im Dossier Hospitalisierungen beschreiben wollen und finden die nicht mehr in den SUEs, wo Sie eigentlich jede neue Hospitalisierung dokumentieren müssen, und ich erst mal davon ausgehe, dass das in der Studie auch adäquat gemacht wird, dann ist mir insgesamt diese ganze Auswertung vollkommen unklar. Vielleicht können Sie dazu noch einmal eine Einschätzung geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl bitte.

**Frau Brüderl (MSD):** Also, wir haben uns im Dossier die Patienten, die im Krankenhaus waren, angeschaut, und uns dann die Entlass-Diagnose angeschaut und da, wenn eben in dieser Diagnose irgendetwas im Zusammenhang mit der CDI drin stand, dann haben wir die als Event gezählt. Sie haben jetzt in der Nutzenbewertung eben angemerkt, dass Sie die Annäherung über SUE nachvollziehbar finden; deswegen haben wir auch das noch einmal aufgegriffen und so gemacht, dass wir uns die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse angeschaut haben, die zur Hospitalisierung geführt haben und eben da auch diese Begriffe

ausgewählt haben, die vermutlich mit einer CDI assoziiert sind. Wir haben auch in unserer Stellungnahme noch versucht, nachvollziehbar zu beschreiben, wie wir auf diese Begriffe kommen, es gibt nämlich unterschiedliche Schreibweisen, einfach, die die Ärzte da eintragen können, und damit wir da alles abdecken können, haben wir diese Wild Cards benutzt, einfach nur Abkürzungen, CDI, CDIF, dass wir einfach diese Begrifflichkeiten alle mit drin haben. Wir haben uns sozusagen bei diesen beiden Analysen von zwei Seiten genähert, einmal die Patienten, die im Krankenhaus waren, ob die eine Entlass-Diagnose etwa im Zusammenhang mit einer CDI hatten und in der Stellungnahme jetzt noch einmal über die SUEs, die zur Hospitalisierung geführt haben, und wir nähern uns von zwei Seiten an und sehen aber das gleiche signifikante Ergebnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, Nachfrage?

**Frau Dr. Wieseler:** Mir ist nach wie vor nicht klar, wie es zu einer Diskrepanz der Zahl der Ereignisse kommen kann. Sie haben im Dossier beschrieben, dass Sie vom Patienten, die an Baseline stationär waren, lediglich Rehospitalisierungen betrachtet haben und von solchen, die an Baseline ambulant waren, Neueinweisungen ins Krankenhaus. All diese Fälle müssten in dem SUE auftreten, weil es Hospitalisierungen sind, und trotzdem haben Sie in Ihrer ersten Analyse doppelt so viele Ereignisse wie in Ihrer zweiten. Also, das ist eine Diskrepanz, die ich nicht verstehe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl, dann Frau Müller.

**Frau Brüderl (MSD):** Genau, in der ersten Analyse, wo Sie mehr Ereignisse sehen, schauen wir uns die gesamte Diagnose an, und da können natürlich viele verschiedene Sachen drin stehen, die der Patient halt in dem Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes diagnostiziert bekommen hat. Bei dieser SUE-Auswertung haben wir halt nur ein Ereignis. Der kann wegen irgendeinem anderen Ereignis ins Krankenhaus kommen, dann fällt er nicht in die CDI-Kategorie; wenn er das als Erstes SUE genannt bekommt, dann haben wir ihn hier drin, und deswegen sind das einfach weniger Patienten.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht dazu: Das heißt, das Ergebnis dieser Auswertung hängt davon ab, was der Arzt als Erstes dokumentiert hat und nicht davon, ob das eine Hospitalisierung wegen CDI war oder nicht?

**Frau Brüderl (MSD):** Richtig.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay, dann halte ich das für relativ für wenig aussagekräftig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Meine Frage geht eigentlich auch in die Richtung. Ein Ereignis ist ja auch dann schwerwiegend, wenn eine bereits vorbestehende Hospitalisierung verlängert wird, aber wegen dieses Ereignisses, was dann als schwerwiegend eingeordnet ist. Das wäre in dem Fall die CD-Infektion, aber dann dürfte man natürlich nicht nur die zählen, bei denen das die Hauptdiagnose war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Genau. Wenn sich ein unerwünschtes Ereignis verschlechtert, muss das ja noch einmal erneut als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet werden, und da ist es dann in den Auswertungen auch mit drin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich meinte die Verlängerung einer vorbestehenden Hospitalisation führt ja auch dazu, dass ein Ereignis als schwerwiegend eingeordnet wird, nicht nur eine Verschlechterung von etwas, was vorbestehend ist, sondern auch: Jemand ist wegen, was weiß ich, einem eingewachsenen Zehennagel hospitalisiert, weil das infiziert ist, und dann bekommt er eben eine Clostridium difficile Infektion und muss deshalb länger im Krankenhaus bleiben. Dann ist nach meiner Kenntnis das Ereignis, was dazu führt, das SUE.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Es ist richtig und so ist es auch in die Analyse eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein!

**Frau Dr. Müller:** Nein, also – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Ich nehme mit großer Befriedigung zur Kenntnis, dass Sie meine eingewachsenen Zehennägel auch in Ihren Fragegebrauch übernommen haben, Frau Müller, das ist erst einmal gut. Ich habe das jetzt so verstanden, wenn die Erstdiagnose „eingewachsene Zehennägel“ ist, dann wird das hier als Rehospitalisierung nicht gezählt. Sie haben ja eben gesagt: Es gilt die Erstdiagnose und dann hat Frau Wieseler gesagt, das ist dann ein bisschen schwer verwertbar; denn möglicherweise wäre ja dann jetzt hier die Rekurrenz und das Wiederauftreten ein entscheidender Faktor, der zu einer Verlängerung der Behandlung wegen der eingewachsenen Zehennägel oder was auch immer geführt hätte. Also insofern könnte man sich dem nähern, dass man sagt: Die Fälle – Sie sind ja runter von 130 auf 64 –, oder Gott weiß was, sind das absolute Minimum, weil das die Erstdiagnose war; ich frage jetzt nur, es könnten aber auch mehr sein, oder sind diese 64 Fälle auch unbrauchbar, weil es am Anfang einfach nur Prinzip Zufall war?

**Frau Dr. Wieseler :** Ja, und das ist, was uns unglücklich macht, wir möchten ja auch einen Vergleich zwischen Gruppen haben, um einen kausalen Zusammenhang herzustellen und wenn es mehr oder weniger Zufall ist, ob eine Rehospitalisierung jetzt als CDI-zugehörig oder nicht klassifiziert wird, dann ist diese Auswertung nicht geeignet, diese Frage zu beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deshalb gab es bei mir auch so viel Unruhe. – Ja, weil sie in der Vergleichsgruppe auch ähnlich zufällig war, klar. – Okay, Frau Brüderl.

**Frau Brüderl (MSD):** Ich möchte das noch einmal sortieren. Sie haben ja schon gesagt, wir haben es nicht präspezifiziert in den Studien erhoben, die Hospitalisierungen, die wirklich aufgrund einer CDI angefallen sind. Wir haben versucht, uns eben über diese beiden Analysen anzunähern. Aus meiner Sicht ist es schon, dass man sagen kann: Das ist das Minimum Diese zweite Analyse, die wir vorgelegt haben mit den 64 Patienten, und das andere ist eben die Annäherung von oben. Also irgendwo da dazwischen liegt die Wahrheit. Und wir sehen aber

in beiden Analysen ja den signifikanten Vorteil. Also, wir haben die gleiche Aussage aus den beiden Analysen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, dann Frau Wieseler.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe es immer noch nicht verstanden; das mag ja an mir liegen. Ihr Eingangsstatement war, dass sie durchgesehen haben in den Krankenhausentlassungsberichten, ob irgendwo CDI steht. Also, weder Aufnahme- oder Entlassungsdiagnose noch Intervention für die CDI. Ist das korrekt?

**Frau Brüderl (MSD):** Wir haben die Entlassungsdiagnose betrachtet.

**Frau Dr. Grell:** Okay. Also Zustand nach Appendektomie stimmt bei mir auch nach 30 Jahren noch. Haben Sie das ausgeschlossen, einen Zustand danach?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielleicht können wir ganz kurz noch nachschauen und kommen dann darauf zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fragt Frau Wieseler in der Zwischenzeit.

**Frau Dr. Wieseler:** Die Frage kann ich beantworten. Haben Sie nicht ausgeschlossen. Und Sie haben gleichzeitig Dinge auch nicht ausgeschlossen, die gegebenenfalls CDI-Episoden sein könnten. Also, abdominale Sepsis, akute Gastroenteritis, solche Dinge. Also, deshalb halten wir diese Analyse mit dieser Textanalyse nicht für aussagekräftig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, mal sehen, ob das stimmt.

**Frau Dr. Grell:** Also, noch einmal präziser: Man würde ja immer eine Stuhluntersuchung machen; war die positiv?

**Frau Brüderl (MSD):** Also jetzt noch einmal bei der Auswahl der Begriffe haben wir uns tatsächlich an die vorgeschlagenen Begriffe im IQWiG-Bericht orientiert und da eben diese verschiedenen Schreibweisen noch einmal mit hineingenommen. Weitere haben wir dann nicht mehr mit dazu genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Wieseler bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** vielleicht ganz kurz zur Richtigstellung. Wir haben keine Vorschläge gemacht für diese Auswertung. Ich glaube, Sie verwechseln das mit dem Problem, dass Ausprägungen der Grunderkrankung in der UE-Auswertung mit drin sind; da haben wir beispielhaft Dinge genannt, aber das sollte auch keine erschöpfende Liste der Events sein, die da rauszurechnen wären; einfach zur Klarstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich noch eine Frage, die hatte ich eingangs schon adressiert: Patientenzahlen. Da gibt es doch noch ein gewisses Dunkelfeld, pharmazeutischer Unternehmer, vielleicht auch die Kliniker dazu. – Herr Weißflog.



**Herr Weißflog (MSD):** Also, ganz allgemein zum Thema Patientenzahlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, und dann würde ich das bei den Klinikern noch einmal abfragen. – Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Bezüglich der Berechnung der Patientenzahlen haben wir uns an der Berechnung unseres Ablehnungsbescheides im Freistellungsantrag orientiert – das ist praktisch die Obergrenze gewesen –, indem wir die Patienten eben angeguckt haben, die eine Antibiose bekommen haben zur Behandlung einer CDI und eben einen dieser Risikofaktoren hatten. Das ist die Obergrenze. Und die Untergrenze haben wir ja konservativ gewählt, auch so, wie das eben in dieser Ablehnung des Freistellungsantrages war, das sind die Patienten mit einem sehr hohen Rezidivrisiko, das ist die Untergrenze, die sehr konservativ gewählt wurde. Wir gehen halt davon aus, weil es keine genauen Erhebungen gab, dass die Wahrheit irgendwo in dieser Spanne liegen wird. Weil eben auch in diesem Ablehnungsbescheid, die Zahlen ja weit niedriger waren als das, was wir angegeben haben, und schon darauf hingewiesen wurde, dass das mit Sicherheit eine Unterschätzung darstellt. Das waren zwischen 38 und 61 Patienten. Unsere Untergrenze sind jetzt 68 bis 38.000 Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Realistisch? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt keine Zahlen, es tut mir leid, das hilft Ihnen jetzt nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Aber es gibt keine seriösen Zahlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir mehr Kreativität.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das unterstützen wir sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Aber wenn wir realistisch sind: Wir haben wirklich diese Zahlen nicht. Wir wissen weder genau, wie in der Praxis die Risikofaktoren bewertet werden. Im Moment haben wir den Eindruck, dass natürlich eher die Hochrisikopatienten, nach dem, was ich vorhin gesagt habe, genommen werden aus unserem Bereich, aber wie viel dann wirklich mit dem Präparat behandelt werden, wir können das nicht abschätzen zum jetzigen Zeitpunkt und haben auch keine auch nur halbwegs seriöse Grundlage. Deswegen würden wir uns da jetzt herausziehen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe auch noch ein paar Fragen, die jetzt für die Patientenzahlen, für die Abschätzungen relevant sein könnten. Also Teicoplanin wurde ja auch vom IQWiG genannt. Könnten Sie zum Stellenwert dieses Wirkstoffs was sagen? Der wird ja in den Leitlinien weniger erwähnt. Und dann noch eine Frage, wie es mit der wiederholten Gabe von Bezlotoxumab aussieht. Sind das Einzelfälle, oder kommt es häufiger vor? Das wäre für die

Zahlen abzuschätzen auch relevant. Und dann habe ich gerade ein bisschen darüber gestutzt, es gibt keine Zahlen; ist das nicht meldepflichtig die Infektion, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vehreschild.

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Die erste Frage war Teicoplanin, da sehe keinen klinischen Stellenwert in Deutschland. Die zweite Frage war mehrfache Applikation von Bezlotoxumab. Aufgrund der langen Halbwertszeit sehe ich da keine sinnvolle Indikation, und es gibt ja auch gar keine Daten dazu. Warum sollte ich das also tun? Ich könnte ja sogar irgendeinen Schaden anrichten, ohne es zu wissen. Die dritte Frage war jetzt: Warum gibt es keine Daten?

(Zuruf von Herrn Prof. Dr. Wörmann (DGHO))

– Genau. Es gibt natürlich diese Meldepflicht, aber man muss ehrlich sagen, dass die, ich sage einmal, Zuständigkeit ein bisschen unklar ist und dass sehr viele Fälle am Ende nicht gemeldet werden. Also, formal ist sie natürlich klar, aber ich kann Ihnen sagen, dass das in der Praxis nicht immer ganz optimal abläuft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, Sie hatten sich gemeldet; also, außer dass Sie jetzt bestürzt sind. Aber diese Bestürzung machen wir uns alle zu eigen, dann ist es halt so. Wobei die Frage ist – –

**Frau PD Dr. Vehreschild (DGI):** Ich soll hier ja ehrlich antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, wenn wir das jetzt wortprotokollieren, ist jetzt die Frage, ob wir dann weitere Maßnahmen zur Wiederherstellung des rechtmäßigen Zustandes von Amts wegen einleiten müssen, das muss ich in der Mittagspause rechtlich prüfen lassen. Da müssen wir uns heute Nachmittag noch um die Durchfallmeldungen kümmern. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Also, das bitte ich doch intensiv zu prüfen, denn nach der RKI-Meldung nach dem Infektionsschutzgesetz geht es sowohl um Todesfälle als auch schweren klinischen Verlauf. Das hatten wir ja gerade als Risikofaktor identifiziert, also müssen die ja in ihrer Studie in Deutschland alle gemeldet sein. Insofern haben wir dazu ja auch Zahlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Ja, genau, daraus beruhen letztlich unsere Annahmen auf diesen Zahlen, weil wir eben sagen, okay, die schweren Fälle sind erfasst, und es ist einer der Risikofaktoren; deswegen sind die bei uns auch als Grundlage mit drin. Ob und inwieweit die valide sind, dazu kann ich nichts sagen. Wir haben die Zahlen, die halt der Öffentlichkeit zugänglich sind.

**Frau Dr. Grell:** Aber Frau Rettelbach, Sie hatten doch sicherlich für Deutschland dann auch in Ihrem Studienprotokoll eingepreist, dass man der Meldepflicht nachkommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Das kann ich leider nicht sagen, weil das 2010 war, wie sie das in Deutschland gemacht haben. Aber ich gehe davon aus, dass man natürlich immer nur von

dem Besten ausgeht und sagt, es ist alles ordentlich dokumentiert, und deswegen beruhen auch unsere Patientenzahlen auf den in der Öffentlichkeit zugänglichen Daten, ohne da jetzt weitere Kommentare abzugeben. Es obliegt doch, glaube ich, nicht uns, die Wertigkeit der Zahlen, die in der Öffentlichkeit bekannt sind, in Zweifel zu ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zumal ich jetzt als alter Jurist folgende Frage stellen würde, jenseits der Frage, ob das in einem Studienprotokoll eingepreist ist: Ist das Versäumen einer gesetzlich vorgegebenen Meldepflicht, die sich ja an denjenigen richtet, der die Krankheit diagnostiziert, ist das Nichteinhalten dieser Meldepflicht etwas, was man dem pU vorwerfen kann? Einfach, um das jetzt wieder ein bisschen – – Sie müssen jetzt an dieser Stelle aus dem Zuchthaus herausgeholt werden. Also, ich denke einmal, nein; in der Studie hätte es drin sein müssen. – Bitte, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Die sind nicht schwer gewesen, sondern nur vom pU als schwer interpretiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, von der Zulassung als schwer akzeptiert. Das war jetzt eine Wertung, Frau Grell. Sie haben eben mehrfach zum Ausdruck gebracht, dass Sie die Verläufe, die hier abgebildet worden sind, als nicht schwere Fälle identifizieren und bezeichnen – darüber hatten wir ja diskutiert –, und ich hatte dann gesagt: Die Zulassungsbehörde hat es getan. Die Frage, ob das nun die schweren Fälle sind oder nicht, ist eine Frage, die wir intern diskutieren müssen. Aber das würde ich jetzt ungern als Meinung des Unterausschusses wortprotokollieren lassen, dass das keine schweren Fälle waren. Das wäre ein bisschen zu viel an dieser Stelle. Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Weißflog, Frau Rettelbach, möchten Sie noch zusammenfassen?

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank, auch für die anregende Diskussion. Es war uns besonders wichtig, nochmals deutlich zu machen – ich denke, das ist auch durch die eindrücklichen Schilderungen der Kliniker deutlich geworden –, wie wichtig es ist, das Rückfallrisiko einer Clostridium difficile Infektion bei Risikopatienten zu senken. Den Patienten wird damit nicht nur erneuter Durchfall mit Fieber und Krämpfen erspart, sondern – Sie sprachen auch die Patientenzahlen an – oft auch eine Rehospitalisierung inklusive Isolierung und verlängertem Krankenhausaufenthalt. Wie das IQWiG bereits in seiner Nutzenbewertung dargelegt hat, sind daher auch wir der Überzeugung, dass das Wiederauftreten der Clostridium difficile Infektion in der zu bewertenden Indikation das zentrale Behandlungsziel darstellt und eindeutig patientenrelevant ist und daher auch sicher als unabhängiger Endpunkt interpretiert werden kann. Mit den Studien MODIFY I und II haben wir dafür die gesamte bewertungsrelevante Evidenz vorgelegt.

Ich möchte abschließend noch sagen, dass der neuartige Wirkmechanismus von Bezlotoxumab – das haben wir ganz am Anfang diskutiert – die reine Antibiose um eine sinnvolle Rückfallprävention ergänzt und damit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen wird. Das rechtfertigt nach unserer Überzeugung einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt auch in der letzten Stunde und 15 Minuten hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das

in unserer Abwägung, in unsere Bewertung einfließen lassen. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:18 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2017-B-113 Bezlotoxumab**

Stand: August 2017

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Bezlotoxumab [Prävention der *Clostridium-difficile*-Infektion]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Arzneimittel zur Prävention: keine Arzneimittel zur Behandlung einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion: siehe unter II. <i>Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Stuhltransplantation („Applikation einer Spenderstuhlsuspension“)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII: Fidaxomicin vom 04.07.2013
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)											
Zu bewertendes Arzneimittel:												
Bezlotoxumab J06BB21 Zinplava®	Zinplava ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, und 5.1 der Fachinformation).											
Fidaxomicin A07AA12 Dificlir®	DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.											
Metronidazol P01AB01 Arilin®	<p>Arilin 500 mg wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern über 6 Jahren. Arilin 500 mg ist angezeigt zur Behandlung von: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen</li> </ul> <p>[...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen.</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (Ausschnitt):</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Üblicherweise empfindliche Spezies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></td></tr> <tr><td><i>Bacteroides fragilis</i></td></tr> <tr><td><i>Clostridium difficile</i></td></tr> <tr><td><i>Clostridium perfringens</i><sup>oΔ</sup></td></tr> <tr><td><i>Fusobacterium</i> spp.<sup>o</sup></td></tr> <tr><td><i>Peptoniphilus</i> spp.<sup>o</sup></td></tr> <tr><td><i>Peptostreptococcus</i> spp.<sup>o</sup></td></tr> <tr><td><i>Porphyromonas</i> spp.<sup>o</sup></td></tr> <tr><td><i>Prevotella</i> spp.<sup>o</sup></td></tr> <tr><td><i>Veillonella</i> spp.<sup>o</sup></td></tr> </tbody> </table>	Üblicherweise empfindliche Spezies	<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium perfringens</i> <sup>oΔ</sup>	<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>	<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>	<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>	<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>o</sup>	<i>Prevotella</i> spp. <sup>o</sup>	<i>Veillonella</i> spp. <sup>o</sup>
Üblicherweise empfindliche Spezies												
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>												
<i>Bacteroides fragilis</i>												
<i>Clostridium difficile</i>												
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>oΔ</sup>												
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>												
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>												
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>												
<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>o</sup>												
<i>Prevotella</i> spp. <sup>o</sup>												
<i>Veillonella</i> spp. <sup>o</sup>												



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Teicoplanin J01XA02 Targocid®	[...] Targocid ist auch angezeigt zur oralen Anwendung als Alternativbehandlung von durch Infektion mit <i>Clostridium difficile</i> verursachter Diarrhö und Kolitis. Targocid sollte falls erforderlich in Kombination mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln eingesetzt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.
Vancomycin A07AA09 Vanco-saar®	Bei oraler Anwendung: Vancomycin-Pulver kann nach Auflösen eingenommen werden zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen: - antibiotikabedingter pseudomembranöser Enterokolitis (z. B. durch <i>Clostridium difficile</i> ) [...] Parenteral angewandt ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand Juni 2017.

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	5
<a href="#">Indikation:</a> .....	6
<a href="#">IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</a> .....	7
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	8
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	8
<a href="#">Leitlinien</a> .....	21
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</a> .....	26
<a href="#">Literatur:</a> .....	27
<a href="#">Anhang:</a> .....	28

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Clostridium-difficile* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 344 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Indikation:

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDI	Clostridium difficile infection
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
FMT	Fecal microbiota transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PMC	pseudomembranous colitis
RCDI	Recurrent or relapsing CDI
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2013 [4]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fidaxomicin vom 4. Juli 2013</b></p> <p><b>IQWiG, 2013 [6] und IQWiG, 2013 [5].</b></p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup> (Stand Januar 2013):</b> DIFICLIR® ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p> <p>b) Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Vancomycin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vancomycin:</b> Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
--	---

## Cochrane Reviews

Es konnten keine Quellen identifiziert werden.

## Systematische Reviews

<p><b>Butler M et al., 2016 [1].</b></p> <p><b>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</b></p> <p><b>Early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile: update</b></p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>KQ3: What are the comparative effectiveness and harms of different antibiotic treatments?</p> <p style="padding-left: 40px;">a. Does effectiveness vary by disease severity?</p> <p>KQ4: What are the effectiveness and harms of other interventions?</p> <p style="padding-left: 40px;">a. How do they differ overall?</p> <p style="padding-left: 40px;">b. In patients with relapse/recurrent CDI?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults with clinical signs consistent with CDI</li> <li>• Adjunctive to prevent CDI: Adults at risk for CDI</li> <li>• Adjunctive to prevent recurrence: Adults with clinical signs consistent with CDI</li> </ul> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard antibiotic treatments:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metronidazole</li> <li>○ Rifaxamin</li> <li>○ Vancomycin</li> <li>○ Fidaxomicin</li> </ul> </li> <li>• Nonantibiotic adjunctive treatments:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fecal transplant</li> <li>○ Immunoglobulin</li> <li>○ Pre/probiotics</li> <li>○ Toxin binding agents</li> <li>○ Rifampicin</li> </ul> </li> <li>• Other new treatments available in the U.S.</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard antibiotic treatments: active treatments such as metronidazole or vancomycin</li> <li>• Nonantibiotic adjunctive treatments: placebo, active controls, usual care.</li> </ul> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortality</li> <li>• Recurrence (study author defined)</li> <li>• Clearance (study author defined)</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complications</li> <li>• CDI-related colectomy rate</li> <li>• Symptom resolution (study author defined)</li> <li>• Harms, such as delayed treatment response</li> </ul> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Ovid MEDLINE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from 2011 to April 2015 to update CER No. 3.  We conducted additional grey literature searching  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): KQ3 = 3 original research, KQ4: 38 original research</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: modified AMSTAR criteria für SR, Cochrane Risk of Bias tool für RCTs, development of an instrument for assessing risk of bias for observational studies based on the RTI Observational Studies Risk of Bias and Precision Item Bank  Qualitätsbewertung erfolgte durch zwei unabhängige Personen und bei Dissens wurde eine dritte Person herangezogen.</p> <p>Einschätzung Aussagesicherheit:  overall strength of evidence for select outcomes within each comparison were evaluated based on four required domains: (1) study limitations (internal validity); (2) directness (single, direct link between intervention and outcome); (3) consistency (similarity of effect direction and size); and (4) precision (degree of certainty around an estimate).<sup>32</sup> A fifth domain, reporting bias, was assessed when strength of evidence based upon the first four domains was moderate or high</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung  Qualitätsbewertung: siehe Anhang 1</p> <p><b>KQ3: What are the comparative effectiveness and harms of different antibiotic treatments?</b></p>

**Table 6. Summary of standard treatment findings using pooled RCT data from original report and update**

Intervention	Study Information	Findings	Strength of Evidence
Vancomycin vs. metronidazole	4 RCTs N=872	Initial Cure: favors vancomycin 83.9% vs. 75.7%; RR 1.08, 95% CI 1.02 – 1.15	High (moderate study limitation, consistent, precise)
	N=705	Recurrent CDI: not significantly different 16.5% vs. 18.7%; RR 0.89, 95% CI 0.65 – 1.23	Moderate (moderate study limitation, imprecise, consistent)
Fidaxomicin vs. vancomycin	2 RCTs N=1,111	Initial Cure: not significantly different 87.6% vs. 85.6%; RR 1.02, 95% CI 0.98-1.07	Moderate (low study limitation, consistent, imprecise)
	N=962	Recurrent CDI: favors fidaxomicin 14.1% vs. 26.1% RR 0.55, 95% CI 0.42-0.71	High (low study limitation, consistent, precise)
Any intervention: Treatment effect by disease severity	3 RCTs	Treatment results did not differ by disease severity	Low (moderate to high study limitation, inconsistent, imprecise)

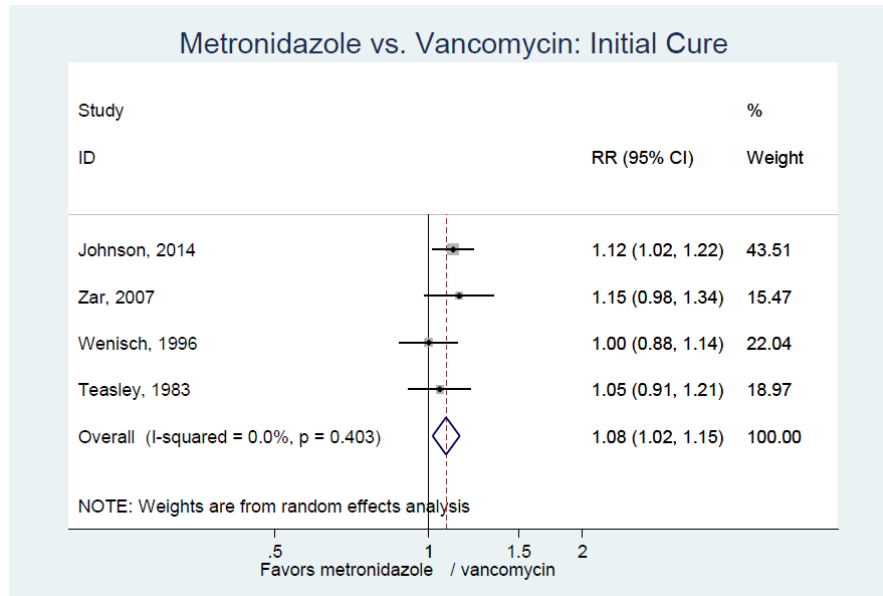
CDI = *Clostridium difficile* infection; CI = confidence interval; RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk

**Benefits:**

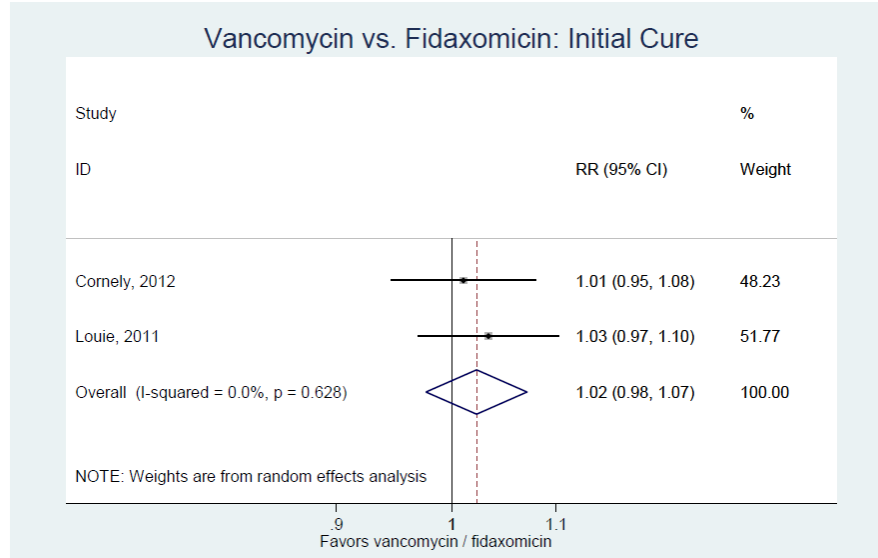
The findings that vancomycin is more effective for initial cure of CDI in adults is new to this update because of improved precision. While the results for fidaxomicin versus vancomycin are consistent with the original review, the strength of the evidence improved. [...] Initial cure was comparable for oral vancomycin (81 percent) and oral metronidazole (82.6 percent), but was significantly lower for intravenous metronidazole (52.4 percent;  $P < .001$ ). Intravenous metronidazole performed significantly worse than either oral drug.

**Endpoint: Initial Cure:**

**Appendix Figure G16. Initial clinical cure: vancomycin versus metronidazole**

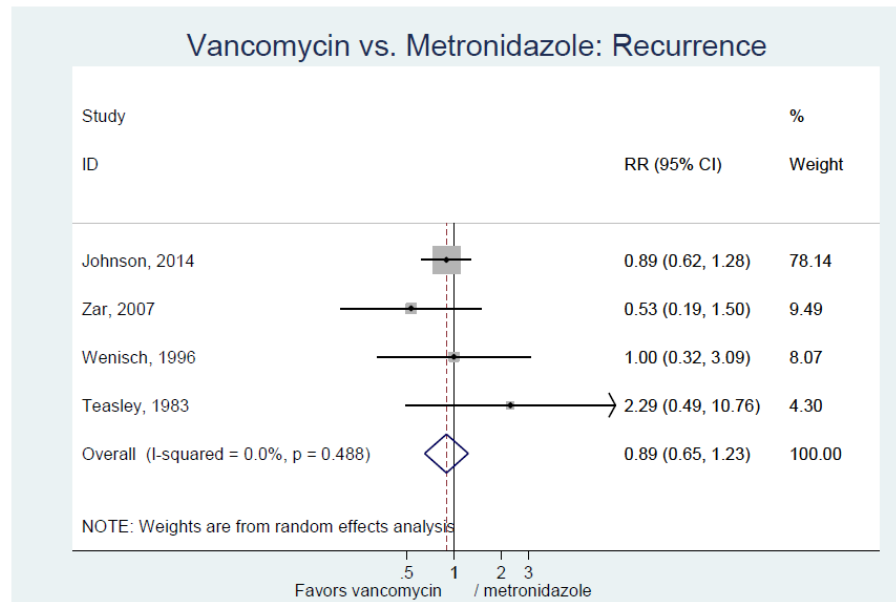


**Appendix Figure G17. Initial clinical cure: vancomycin versus fidaxomicin**



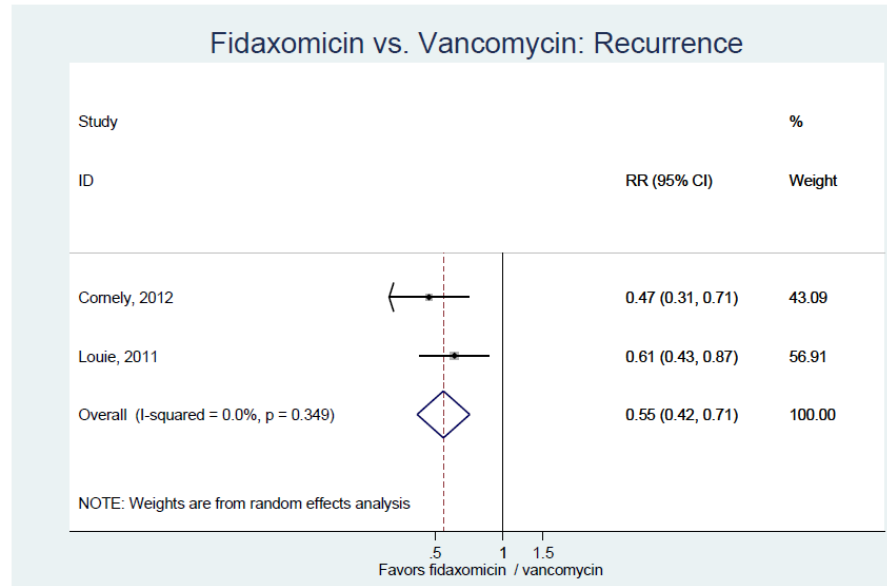
Endpoint: Recurrence:

**Appendix Figure G18. Recurrence of CDI: metronidazole versus vancomycin**





Appendix Figure G19. Recurrence of CDI: vancomycin versus fidaxomicin



**Harms:**

Only a slight change was observed based on the newly included studies. Similar to the original report, in the trial of metronidazole versus vancomycin, a similar percentage of subjects in each treatment arm experienced one or more serious adverse events. However, more subjects in the metronidazole group discontinued study medication because of an adverse event (11.2 percent versus 6.5 percent; P = .06), whereas more subjects in the vancomycin group had evidence of nephrotoxicity (4.6 percent versus 1.0 percent, P = .02). Other harms, such as antimicrobial resistance, were not reported.

**KQ4: What are the effectiveness and harms of other interventions?**

*(Hinweis: Dies ist eine ergänzende Darstellung, da Verfahren/Wirkstoffe nicht als zVT qualifizieren)*

Table 7. Summary of nonstandard treatment findings using data from original report and update

Intervention	Study Information	Findings	Strength of Evidence
FMT	3 RCTs, 23 case series N=751	Resolves diarrhea and prevents relapse in patients with recurrent CDI  FMT given both for prevention of recurrence and for symptom resolution; often not clearly stated in studies.	Low (high study limitation, consistent, precise)
	3 contributing case series on refractory CDI N=19	Mixed findings on small number of patients	Insufficient (high study limitation, imprecise, unknown)
Lactobacillus vs. placebo	6 RCTs N=1251	Prevent CDI: favors lactobacillus RR 0.27, 95% CI 0.15-0.49	Low (moderate to high study limitation, consistent, imprecise)
<i>S. boulardii</i> vs. placebo	6 RCTs N=1244	Prevent CDI: not significant RR 0.77, 95% CI 0.38-1.54	Low (high study limitation, consistent, imprecise)
Multiorganism probiotics vs. placebo	5 RCT N=3960	Prevent CDI: favors multiorganism RR 0.50, 95% CI 0.28-0.88	Low (high study limitation, consistent, imprecise)

CDI = *Clostridium difficile* infection; CI = confidence interval; FMT = fecal microbiota transplantation; RCTs = randomized controlled trials; RR = relative risk

	<p>Zusammenfassung der Ergebnisse: siehe Anhang 2</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren  A second important finding is continuing moderate-strength evidence that fidaxomicin is similar to vancomycin for the initial cure of CDI, and increased strength of evidence for <b>fidaxomicin is superior for the prevention of recurrent CDI</b>. Since the desired outcome with CDI treatment is cure of the initial illness without subsequent recurrence, this finding ought to prompt consideration of fidaxomicin for the initial treatment of CDI. This is especially relevant to the treatment of CDI since each episode of recurrence increases the likelihood of further episodes.</p> <p>Low-strength evidence supports FMT as a promising therapy for recurrent CDI. Our findings are consistent with another recent systematic review which provided greater detail regarding method and route of FMT, as well as donor characteristics. [...]The data from the RCTs comparing FMT to vancomycin are encouraging, demonstrating a significant benefit for FMT, although the study risk of bias is high. [...] Additionally, followup was limited in most studies; thus, the long-term consequences of FMT treatment are unknown.</p>
<p><b>Di X et al., 2015 [3].</b></p> <p><b>A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection, stratified by disease severity</b></p>	<p>1. Fragestellung  investigate the efficacy of metronidazole compared to vancomycin, and to investigate which agent was superior for treating either mild or severe disease</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with CDI including mild and/or severe disease  Intervention/Komparator: metronidazole and vancomycin  Endpunkt: safety or efficacy (clinical and microbiological cure, mortality)  Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE via Pubmed(1978 to Oct 31, 2014), Embase (1978 to Oct 31, 2014) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane library)  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): RCT oder prospektive Kohortenstudien: 6 Studien</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: checklist developed by Downs and Black.(This tool assessed both randomized and nonrandomized studies providing for both an overall score of study quality and a profile of scores for assessing the quality of reporting, external validity,internal validity (bias, confounding), and power. High-quality studies scored 15 or more points, whereas low-quality studiesscored 14 or fewer points.)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

## Studienübersicht, Risk of Bias:

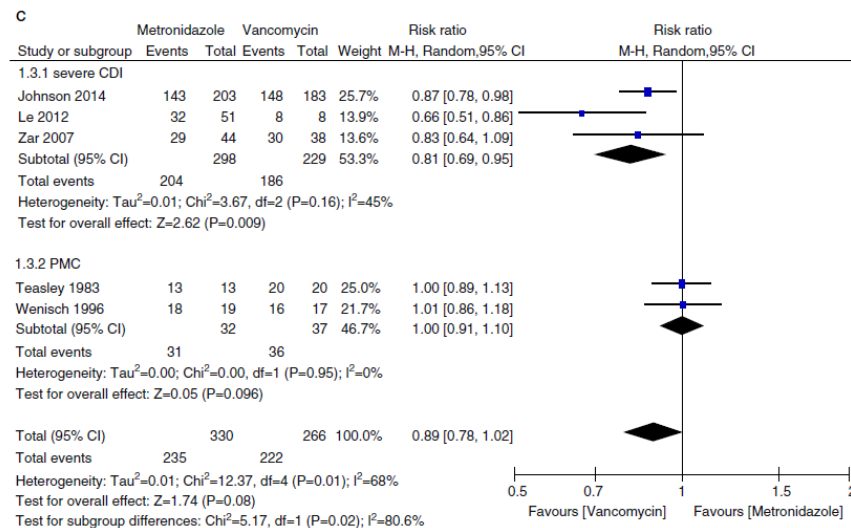
**Table 1 – characteristics of 6 identified prospective studies.**

Study	Design of study	Country	Duration of study	Drug regimen		Duration of treatment	Duration of follow up	Intention to treat	Study quality score
				Metronidazole	Vancomycin				
Teasley et al. (1983) <sup>4</sup>	RCT	United State	1982.1–1983.1	250 mg, q.i.d, p.o	500 mg, q.i.d, p.o	10 days	21 days	43 vs. 56	20
Wenisch et al. (1996) <sup>5</sup>	RCT	Austria/Europe	1993.1–1995.4	500 mg, t.i.d, p.o	500 mg, t.i.d, p.o	10 days	30 days	31 vs. 31	20
Zaret al. (2007) <sup>9</sup>	RCT	United State	1994.10–2002.6	250 mg, q.i.d, p.o	125 mg, q.i.d, p.o	10 days	21 days	90 vs. 82	23
Le et al. (2012) <sup>15</sup>	CS	United State	2006–2008	500 mg, q6h p.o or iv	125 mg, q.i.d, p.o	NA	21 days	128 vs. 16	17
Wenisch et al. (2012) <sup>24</sup>	CS	Austria/Europe	2008.12–2010.3	500 mg, t.i.d p.o or iv	250 mg, q.i.d, p.o	10 days	30 days	163 vs. 42	17
Johnson et al. (2014) <sup>16</sup>	RCT	United State, Canada, Europe	2005–2007	375 mg, q6h, p.o	125 mg, q6h, p.o	10 days	28 days	278 vs. 258	23

RCT, randomized controlled trial; CS, cohort study; NA, not available.

### Initial Cure:

The initial clinical cure rates were significantly higher with vancomycin (81%) versus metronidazole (68%) in those with severe CDI (527 patients, REM, RR = 0.81, 95% CI = 0.69–0.95, p = 0.009, Fig. 2c). However, when the patients with PMC in two studies 4,5 were considered as severe CDI, no significant difference was found (596 patients, FEM, RR = 0.89, 95%CI = 0.78–1.02, p = 0.08, Fig. 2c).



### Sustained Cure:

No statistical significant difference between the treatments in patients with severe CDI: 527 patients, REM, RR = 0.86, 95%CI = 0.72–1.02, p = 0.08 or PMC: 69 patients, REM, RR = 1.07, 95% CI = 0.88–1.29, p = 0.51

### Recurrence rate:

No statistical difference between treatments for severe CDI patients (399 patients, FEM, RR = 1.27, 95% CI = 0.85–1.91, p = 0.25), and for PMC (67 patients, FEM, RR = 0.64, 95% CI = 0.13–3.19, p = 0.59)

### All-cause death rate

There was no statistically significant difference between patients treated with metronidazole and those treated with vancomycin

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, vancomycin provides improved initial clinical and sustained cure rates in patients with *C. difficile* infection compared with metronidazole, especially in patients with severe *C. difficile* infection.

5. *Kommentar zu Review /LL: The authors declare no conflicts of interest.*

Li R et al., 2015 [7].

**Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in**

### 1. Fragestellung

to compare the efficacy and safety of metronidazole monotherapy with vancomycin monotherapy and combination therapy in CDI patients

### 2. Methodik

Population: persons with CDI

Intervention/Komparator: metronidazole or vancomycin and combination of metronidazole and vancomycin

Endpunkte: clinical therapeutic outcomes or AEs (clinical Cure, rate of CDI recurrence)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): before November 2014:

**Patients with Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis**

PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library. Three Chinese language databases—China National Knowledge Infrastructure (CNKI; available at www.cnki.net), Chinese Scientific Journals Database (VIP; available at www.cqvip.com), and WANFANG DATA (available at www.wanfangdata.com.cn)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs  
 Qualitätsbewertung der Studien: modified Jadad score

**3. Ergebnisdarstellung:  
 Studiencharakteristika:**

Table 1. Main characteristics of the studies included in the meta-analysis.

Study	Disease Severity	MeanAge	Male (%)	Follow-up (weeks)	Enrolled Patients		Drug Regimen		Case Definitions	AssessmentIndex	EvidenceQuality	Risk of Bias
					T	C	T	C				
<b>Met vs. Van</b>												
Stuart,2014 [13]	Mild/ Severe	65.0	47.0	4	278	258	Met	Van	Method 1	(1)(3)	High	Low
Fred,2007[26]	Mild/ Severe	58.5	54.7	3	90	82	Met	Van	Method 1	(1)(2)(3)	High	Low
Wafa,2008[27]	Mild	71.0	NA	12	34	18	Met	Van	Method 1	(2)(3)	High	Unclear
Frank,2012 [20]	Mild/ Severe	60.5	49.0	12	128	16	Met	Van	Method 1	(1)(2)(3)	Moderate	Unclear
Jacques-a,2006[28]	Severe	NA	44.1	8	115	171	Met	Van	Method 2	(2)(3)	Moderate	Unclear
Enrico,2010 [29]	Severe	53.0	50.0	4	19	7	Met	Van	Method 1	(1)(2)(3)	Moderate	Unclear
Wenisch,1996 [30]	NA	41.0	53.2	4	31	31	Met	Van	Method 1	(3)	Moderate	Unclear
Ethan,2011 [31]	Mild	12.1	48.7	8	37	37	Met	Van	Method 1	(1)	Moderate	Unclear
Sahil,2013[32]	Mild	2.3	54.3	12	69	6	Met	Van	Method 1	(1)(2)	Moderate	Unclear
<b>Mono vs. Combi</b>												
Danny,2006 [10]	NA	69.0	41.0	4	20	19	Met	Met +Rif	Method 1	(1)(2)(3)	High	Low
Bass,2013[33]	Severe	65.8	NA	4	35	43	Van	Met +Van	Method 1	(1)(2)(3)	High	Unclear
Jacques-b,2006[28]	Severe	NA	44.1	8	115	36	Met	Met +Van	Method 2	(2)(3)	Moderate	Unclear
Jacques-c,2006[28]	Severe	NA	44.1	8	171	36	Van	Met +Van	Method 2	(2)(3)	Moderate	Unclear
Mihaela-a,2013[34]	NA	67.1	41.7	8	132	98	Met	Met +Van	Method 1	(2)	Moderate	Unclear
Mihaela-b,2013[34]	NA	67.1	41.7	8	76	98	Van	Met +Van	Method 1	(2)	Moderate	Unclear
Sapna-a,2014 [35]	NA	60.0	57.5	6	54	13	Met	Met +Van	Method 1	(1)(2)	Moderate	Unclear
Sapna-b,2014 [35]	NA	60.0	57.5	6	6	13	Van	Met +Van	Method 1	(1)(2)	Moderate	Unclear

Abbreviations: T: Treatment (Met or Mono); C: Control (Van or Combi); Met: Metronidazole; Van: Vancomycin; Rif: Rifampin; Mono: Monotherapy group; Combi: Combination therapy group; NA: Not available. Method 1: *C. difficile* toxin assay and/or a clinical diagnosis; Method 2: *C. difficile* toxin assay; (1): Rate of clinical cure; (2): Rate of CDI recurrence; (3): AEs.

**Qualitätsbewertung:**

⊕ **S2 Table.** Quality appraisal of studies included in the meta-analysis.

Study	Random allocation	Concealment schemes	Blinding	Drop-out	Integrity of the results	Selective report	Jadad scale
Danny 2006[10]	Yes	UA	S-B	Yes	Yes	UA	6
Stuart 2014[13]	Yes	UA	D-B	Yes	Yes	UA	6
Fred 2007[26]	Yes	UA	D-B	Yes	Yes	UA	6
Wafa 2008[27]	Yes	UA	UA	Yes	Yes	UA	5
Bass 2013[33]	Yes	UA	UA	Yes	Yes	UA	5
Frank 2012[20]	UA	UA	UA	UA	Yes	UA	3
Jacques 2006[28]	UA	UA	UA	UA	Yes	UA	3
Enrico 2010[29]	Yes	UA	UA	UA	Yes	UA	3
Wenisch 1996[30]	Yes	UA	UA	UA	Yes	UA	3
Ethan 2011[31]	UA	UA	UA	UA	Yes	UA	3
Sahil 2013[32]	UA	UA	UA	Yes	Yes	UA	3
Mihaela 2013[34]	UA	UA	UA	UA	Yes	UA	3
Sapna 2014[35]	UA	UA	UA	UA	Yes	UA	3

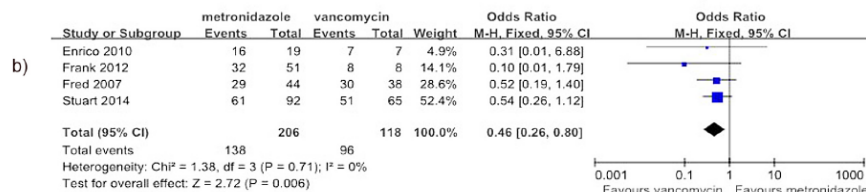
Abbreviations: UA:Unclear; S-B:single-blinded; D-B: double-blind.

**Jadad scale:** Points were determined as follows, I. generation of allocation sequence (computer-generated random numbers, 2 points; not described, 1 point; inappropriate method,0 point); II. allocation concealment (central randomization, sealed envelopes or similar, 2 points; not described, 1 point; inappropriate or unused, 0 point); III. blindness (identical placebo tablets or similar, 2 point; inadequate or not described, 1 point; inappropriate or no double blinding, 0 point); IV. withdrawals and drop-outs (numbers and reasons are described, 1 point; not described, 0 point). The Jadad scale score ranges from 1 to 7; higher score indicates better RCT quality. If a study had a modified Jadad score >4 points, it was considered to be of high quality; if the score was 3-4 points, it was of moderate quality; and if the score was <3 points, it was of low quality.

Publikationsbias anhand Begg's funnel plot and the Egger's test untersucht: kein Hinweis auf Verzerrung.

### Rate of clinical cure

the rate of clinical cure was lower for metronidazole than for vancomycin for the treatment of severe CDI (4 studies[13,20,26,29], 324 patients, OR = 0.46, 95% CI (0.26, 0.80), p = 0.006, I2 = 0%)



results did not show a significant difference in the rate of clinical cure between monotherapy and combination therapy (4 studies (one article included two separate studies[35]), 190 patients, OR = 1.07, 95% CI (0.58, 1.96), p = 0.83, I2 = 0%)

### Rate of CDI recurrence

the comparison of metronidazole with vancomycin, the meta-analysis results did not show any significant difference in the rate of CDI recurrence for the treatment of severe CDI (4 studies [20,26,28,29], 430 patients, OR = 0.98, 95% CI (0.63, 1.53), p = 0.94, I2 = 0%)

The meta-analysis results did not show any significant difference in the rate of CDI recurrence between monotherapy and combination therapy

	<p>(8 studies (three articles each included two separate studies [28,34,35]), 804 patients, OR = 0.91, 95% CI (0.66, 1.26), p = 0.56, I2 = 0%)</p> <p><b>Adverse Events:</b></p> <p>The reported AEs from the included studies consisted of death, colectomy, diarrhea, any complication, ileus, colonic perforation, nausea and vomiting, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, rash and severe enterocolitis. We performed subgroup analysis according to the AEs. The meta-analysis results did not show any significant difference in the rate of AEs between metronidazole and vancomycin</p> <p>However, the rate of AEs was significantly lower for monotherapy than for combination therapy (the results from 3 studies were separated into eight subgroups [10,28,33], 439 patients, OR = 0.30, 95% CI (0.17, 0.51), p&lt;0.0001, I2 = 0%)</p> <p>4. Anmerkung/Fazit der Autoren: Metronidazole and vancomycin are equally effective for the treatment of mild CDI, but vancomycin is superior for the treatment of severe CDI. Combination therapy is not superior to monotherapy because it appears to be associated with an increase in the rate of AEs.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review /LL: In der vorliegenden Metaanalyse wurden Odds Ratios als Effektmaße gewählt. Vor dem Hintergrund der Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte erscheint dies nicht plausibel und könnte zu einer Verzerrung geführt haben. Risk Ratios wären in diesem Fall die bevorzugten Effektmaße.</i></p>
<p><b>O'Horo JC et al., 2014 [8].</b></p> <p><b>Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review</b></p>	<p>1. Fragestellung: We undertook a systematic review to critically evaluate the efficacy of therapeutic interventions in RCDI</p> <p>2. Methodik Population: Patients with RCDI Intervention: k. A. Komparator: k. A. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE, CINAHL, EMBASE, and the Cochrane Review Database were searched in September of 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 105 studies analyzing eight major treatments strategies for RCDI were identified and included in this review, 7 studies included in quantitative meta-analysis</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: risk of bias was</p>

assessed according to the instrument developed by Downs and Black. This tool encompasses six sections which assess reporting, external validity, internal validity/bias, internal validity/confounding, and power. Disagreements were resolved by a third author. Studies with scores  $\geq 12$  were considered to be high-quality studies.

3. Ergebnisdarstellung:

**Qualitätsbewertung:** siehe Anhang 3-5

**Wirksamkeit:**

Antibiotics:

Examining high-quality trials using vancomycin, three studied a metronidazole comparator [15–17] and two fidaxomicin [19, 20]. The metronidazole comparator studies included 179 patients given metronidazole compared to 310 receiving vancomycin. Using sustained response (e.g., no recurrence), vancomycin was as efficacious as metronidazole [relative risk (RR) 1.08, 95 % confidence interval (CI) 0.85–1.35,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.53$ ]. Studies comparing fidaxomicin to vancomycin, discussed further below, included a total of 79 patients in each arm, and appeared slightly more efficacious than vancomycin (RR 1.86, 95 % CI 1.04–3.31,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.04$ ) (Fig. 2).

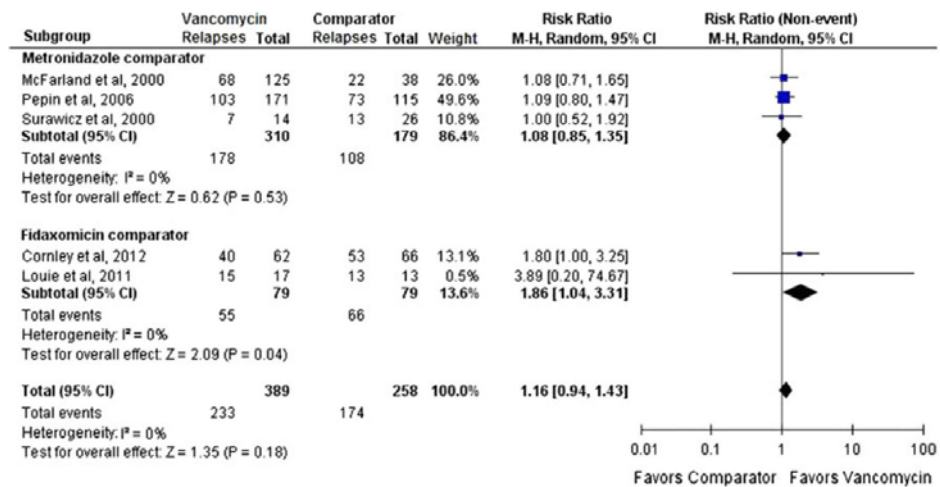


Fig. 2. Forest plot of vancomycin versus metronidazole and fidaxomicin. Risk ratio of not having further relapses with vancomycin versus comparators in listed studies

Evidence supporting the use of vancomycin is moderate. There is considerable variability in dosing and duration for RCDI, but it is currently the standard of care in treating RCDI.

Fidaxomicin:

Both studies of fidaxomicin were prospective trials in a mixed inpatient–out-patient population [19, 20], totaling 116 patients. Clinical resolution was the endpoint of both studies. Initial response rates were high at 93 %, with sustained response occurring in 82 % of patients. One study indicated a clear reduction in recurrence after treating primary CDI, and



	<p>evaluated RCDI as a subset. In that secondary analysis, fidaxomicin was superior to vancomycin in preventing a second recurrence in 28 days [19]. Both of the existing studies on fidaxomicin compared the drug to vancomycin and found non-inferiority [19, 20], with pooled results showing the slight superiority of vancomycin (see Fig. 2).</p> <p>Evidence for fidaxomicin is moderate in light of two positive, high-quality studies.</p> <p><i>(Hinweise zum Review: Vergleiche zu Immunglobulinen, Probiotika und Stuhltransplantation wurden nicht dargestellt.)</i></p>
	<p>4. Anmerkung/Fazit der Autoren:  Metronidazole and vancomycin have good evidence for use in RCDI but heterogeneity in treatment duration and dose precludes robust conclusions. Fidaxomicin may have a role in treatment, but evidence is limited to subgroup analyses. Fecal bacteriotherapy was the most efficacious. <i>Saccharomyces boulardii</i> may have a role as adjunctive treatment.</p>

## Leitlinien

<p><b>Debast SB et al., 2014 [2].</b></p> <p><b>European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID)</b></p> <p>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The objectives of this document are to:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provide an overview of currently available CDI treatment options</li> <li>2. Develop an evidence-based update of treatment recommendations</li> </ol> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Computerized literature search of PUBMED and Google Scholar using the terms ‘Clostridium difficile AND (treatment OR trial)’.</li> <li>• All randomized and non-randomized trials investigating the effect of an intervention on the clinical outcome (resolution or recurrence of diarrhoea; incidence of complications) of CDI published in any language were included.</li> <li>• The resulting literature from 1978 was reviewed and analysed. Furthermore, systematic reviews from the most recent Cochrane analysis [2] and the up-dated guidelines ...were evaluated</li> <li>• Recommendations were based on a systematic assessment of the quality of evidence. The Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system was used to grade the strength of our recommendations and the quality of the evidence</li> <li>• Draft versions of the guideline were written by the executive committee (consisting of: S. Debast, M. Bauer and E. Kuijper) and criticized by the Executive Committee and advisors. After this, consensus was reached, resulting in the final version.</li> <li>• methods to evaluate the quality of evidence and to reach group consensus recommendations were based on the method described by Ullmann et al</li> <li>• Authors: The authors declare that they have no conflicts of interest.</li> <li>• Expert Panel: All members of the expert group completed a Conflict of Interest Disclosure Form (COI).</li> </ul> <p>LoE</p>
--	---

**TABLE 2. Definition of the Quality of Evidence (QoE) ESCMID. Adapted from ref. [8]**

Quality of evidence	Definition
2a: Level I	Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-control analytic studies (preferably from more than one centre); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees.
2b: Index r	Meta-analysis or systematic review of randomized controlled trials.
t	Transferred evidence, i.e. results from different patient cohorts, or similar immune-status situation.
h	Comparator group is a historical control.
u	Uncontrolled trial.
a	Abstract or poster of a study published at an international meeting.

GoR

**TABLE I. Definition of the Strength of Recommendation Grade (SoR) ESCMID (adapted from ref. [8])**

Strength	Definition
A	Strongly supports a recommendation for use
B	Moderately supports a recommendation for use
C	Marginally supports a recommendation for use
D	Supports a recommendation AGAINST use

Sonstige methodische Hinweise: Zusammensetzung der LL-Gruppe unklar

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

**B: Severe Clostridium difficile Infection**

***Oral antibiotic therapy:***

Recommendations. Based on its pharmacokinetic properties vancomycin is considered superior to metronidazole in severe C. difficile disease [22,88]. The use of high doses of vancomycin (500 mg orally four times daily) was included in the Infectious Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America treatment guidelines [3] for management of severe complicated CDI as defined by the treating physician. However, there is insufficient evidence to support the use of doses >125 mg four times daily in the absence of ileus [80].

Fidaxomicin was not inferior to vancomycin for initial cure of CDI, but there are no data available on the efficacy of this drug in severe life-threatening disease [70,91].

**TABLE 16. Recommendations on oral antibiotic treatment of initial *Clostridium difficile* infection (CDI): severe disease**

Treatment	SoR	QoE	Ref(s)	Comment(s)
Vancomycin, 125 mg four times daily for 10 days	A	I	[70, 88, 90, 91]	Cure rate higher as compared with metronidazole in severe CDI [88] <sup>a</sup>
Vancomycin 500 mg four times daily for 10 days	B	III (I <sup>b</sup> )	[80]	Randomized controlled trial on dose effectiveness: no significant differences in measurable responses of high-dose compared to low-dose regimens. However: results not stratified for severity of illness [80] <sup>a</sup> .
Fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days	B	I	[70,89,91]	Evidence limited to two Phase III studies [70,91]. Fewer recurrences compared with vancomycin 125 mg four times daily in severe disease (except for PCR ribotype 027). No data on the efficacy in severe life-threatening disease and/or toxic megacolon: excluded from both studies.
Metronidazole, 500 mg three times daily for 10 days	D	I	[88]	Cure rate lower as compared with vancomycin in severe CDI [88]. Intention to treat analysis not reported. Extremely severe CDI excluded <sup>a</sup> . Differences in symptomatic cure of metronidazole versus vancomycin not statistically significant in a pooled analysis [2]. ICU admission and hypoalbuminaemia (= disease severity) predictors of metronidazole failure [119].

<sup>a</sup>Two studies reported in abstract form confirm the superiority of vancomycin over metronidazole for treatment of (severe) CDI [92,124,125].

**C: First Recurrence or (Risk of) recurrent *Clostridium difficile* Infection**

**Oral antibiotic therapy**

Recommendations. The incidence of a second recurrence after treatment of a first recurrence with oral metronidazole or vancomycin is similar. Fewer secondary recurrences with oral fidaxomicin as compared with vancomycin after treatment of a first recurrence are reported [70,91,144]. However, the evidence on fidaxomicin for this specific subgroup of CDI patients is limited to two phase III studies and based on a retrospective subset analysis of data and a limited number of patients (number of patients in the modified intention-to-treat analysis: fidaxomicin n = 79 and vancomycin n = 80) [144]. There are no prospective randomized controlled trials performed with metronidazole, vancomycin or fidaxomicin in this specific patient group. In addition, fidaxomicin was not associated with fewer recurrences in CDI due to PCR ribotype 027 as opposed to non-027 in one of the randomized controlled trials [70]. Therefore, based on the evidence currently available, the Strength of Recommendation for treating a first recurrence of CDI with oral vancomycin or oral fidaxomicin is considered equal (B-I), unless disease has progressed from non-severe to severe.

**TABLE 18. Recommendations on oral antibiotic treatment of mild/moderate initial *Clostridium difficile* infection (CDI) with risk for recurrent CDI or first recurrence**

Treatment	SoR	QoE	Ref(s)	Comment(s)
Vancomycin, 125 mg four times daily for 10 days	B	I	[70,82,90,91]	No statistically significant difference in recurrence rate between vancomycin and teicoplanin [2,82,84].
Fidaxomicin, 200 mg twice daily for 10 days	B	I	[70,89,91]	Evidence limited to two Phase III studies [70,91]. Retrospective subset analysis: fewer secondary recurrences with fidaxomicin (n = 16/79 patients) as compared with vancomycin (n = 26/80 patients) after treatment of a first recurrence [144]. Fidaxomicin was not associated with fewer recurrences in CDI due to PCR ribotype 027 as opposed to non-027 [70].
Metronidazole, 500 mg three times daily for 10 days	C	I	[27,88]	Recurrence rate: metronidazole not inferior to vancomycin for treatment of mild primary CDI [2,82,88] or after a first recurrence [27]. Vancomycin significantly more effective in bacteriological cure than metronidazole in recurrent CDI [69].
Vancomycin, 500 mg four times daily for 10 days	C	III	[80]	One randomized controlled trial on dose effectiveness in primary CDI: no significant differences in responses of high-dose compared with low-dose regimens vancomycin. However, results not stratified for recurrent CDI [80].

**D: Multiple recurrent *Clostridium difficile* Infection**

Recommendations. In non-severe second (or later) recurrences of CDI oral vancomycin or fidaxomicin is recommended. Vancomycin and

fidaxomicin are equally effective in resolving CDI symptoms, but fidaxomicin has been shown to be associated with a lower likelihood of CDI recurrence after a first recurrence [104,144]. However, there are no prospective randomized controlled trials investigating the efficacy of fidaxomicin in patients with multiple recurrences of CDI.

Recently the first randomized controlled trial on faecal enteric instillation has been published: faecal transplantation following antibiotic treatment with an oral glycopeptide is reported to be highly effective in treating multiple recurrent CDI [145].

Quellen:

22. Nassir AI WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RLP, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of Clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect Dis 2008; 47: 56–62.

70. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011; 364: 422–431.

80. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated Clostridium difficile colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. Am J Med 1989; 86: 15–19.

88. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, 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: 302–307.

91. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281–289.

104. Louie TJ, Cannon K, Byrne B et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis 2012; 55 (suppl 2): S132–S142.

144. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis 2012; 55 (suppl 2): S154–S161.

145. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368: 407–415.

**TABLE 21. Recommendations on oral antibiotic treatment of multiple recurrent Clostridium difficile infection (CDI) (more than one relapse)**

Treatment	SoR	QoE	Ref(s)	Comment(s)
Vancomycin, 125 mg four times daily for 10 days, followed by pulse regimen (125–500 mg/day every 2–3 days) for at least 3 weeks.	B	llc	[69,150]	Retrospective case cohort of two placebo/antibiotic trials [69]; [126,146]. Observational study: [150]. Expert opinion [3].
Vancomycin, 125 mg four times daily for 10 days, followed by taper regimen: gradually decreasing the dose to 125 mg per day.	B	llc	[69,150]	Retrospective case cohort of two placebo/antibiotic trials [69]; [125,146]. Observational study: [150]. Expert opinion [3].
Fidaxomicin, 200 mg twice daily for 10 days	B	llrt	[75,144]	Evidence limited to two Phase III studies [70,91]. Retrospective subset analysis: fewer recurrences as compared to vancomycin treatment after first recurrence [144]. Systematic review: [75]. Efficacy after multiple recurrences was not investigated [144].
Vancomycin, 500 mg four times daily for 10 days	C	llrt	[69,75]	Retrospective case cohort of two placebo/antibiotic trials: [126,146]. Trend for lower recurrence frequency for high-dose vancomycin [69]. Systematic review: [75].
Metronidazole, 500 mg three times daily for 10 days	D	llrt	[69,75]	Retrospective case cohort of two placebo/antibiotic trials: [126,146]. Trend for lower recurrence frequency for high-dose vancomycin and low-dose metronidazole [69]. Systematic review: [75].

*Empfehlungen für Interventionen in Kombination mit Antibiose: off-label*

**TABLE 22. Recommendations on non-antibiotic treatment (in combination with antibiotic treatment) of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) (more than one relapse)**

Type of intervention	Treatment	SoR	QoE	Ref(s)	Comment(s)
Faecal or bacterial instillation	Vancomycin, 500 mg four times daily, 4 days + bowel lavage + nasoduodenal infusion donor faeces	A	I	[145]	Also many observational studies and meta-analyses. [164,186,189–191].
Probiotics	Vancomycin or metronidazole + <i>Saccharomyces boulardii</i>	D	I	[126]	Comparison of relapse rates: in subgroup analysis efficacy in recurrent CDI, but not in initial CDI. Evidence-based review: [137].
	Vancomycin or metronidazole + <i>Lactobacillus</i> spp.	D	I	[147,148]	Evidence-based review: [137].
Passive immunotherapy with immune whey	Colostrum immune whey	D	I	[149]	Study interrupted early.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 21.06.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Clostridium difficile] explode all trees
2	Clostridium next (infection* or difficile*):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 22.06.2017

#	Suchfrage
1	Clostridium difficile[mh]
2	Clostridium[tiab] AND (Infection*[tiab] OR difficile*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))))))
5	((#) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.06.2017

#	Suchfrage
1	Clostridium difficile[mh]
2	Clostridium[tiab] AND (Infection*[tiab] OR difficile*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
5	((#6) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

## Literatur:

1. **Butler M, Olson A, Drekonja D, Shaukat A, Schwehr N, Shippee N, et al.** Early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile: update [online]. In: Health Technology Assessment Database. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. [Zugriff: 03.07.2017]. (Comparative Effectiveness Review; Band 172). URL: [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productID=2208&utm\\_source=AHRQ&utm\\_medium=Email&utm\\_term=AHRQEN&utm\\_content=2&utm\\_campaign=AHRQ\\_CERCDIF\\_F\\_2016](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productID=2208&utm_source=AHRQ&utm_medium=Email&utm_term=AHRQEN&utm_content=2&utm_campaign=AHRQ_CERCDIF_F_2016).
2. **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.
3. **Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al.** A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection, stratified by disease severity. Braz J Infect Dis 2015;19(4):339-349.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fidaxomicin vom 4. Juli 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Fidaxomicin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf).
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin); Addendum; Auftrag A13-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 22.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 168). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-23\\_Version1-1\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-05\\_Fidaxomicin.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-23_Version1-1_Addendum-zum-Auftrag-A13-05_Fidaxomicin.pdf).
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fidaxomicin - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 22.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 159). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-05\\_Fidaxomicin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
7. **Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X.** Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(10):e0137252.
8. **O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N.** Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review. Infection 2014;42(1):43-59.



## Anhang:

### Anhang 1: Risk of Bias für Studien zu Fragestellungen 3 und 4 aus Butler et al. 2016 [1]

#### KQ3 – Standard Treatment

Appendix Table F4. Standard treatment study risk of bias

Study ID	Design	Funding source	Overall Summary	Comments
Johnson, 2014 <sup>37</sup>	RCT- 3 arms, tolevamer vs. metronidazole vs. vancomycin	Genzyme (tolevamer maker)	Low risk of bias	No reason to downgrade.
Cornely, 2012 <sup>38</sup>	RCT- Vancomycin vs. fidaxomicin	Optimer pharmaceutical (fidaxomicin maker)	Low risk of bias	No reason to downgrade.
Wenisch, 2012 <sup>39</sup>	Prospective Cohort – oral metronidazole vs. IV metronidazole vs. oral vancomycin	“No financial support was received for this study”	High risk of bias	Downgraded for: “no” answers to sequence generation, allocation concealment, blinding, and other (non-RCT). Unclear for incomplete outcome data

## KQ4 – Nonstandard Treatment

**Appendix Table F5. FMT adjunctive treatments study risk of bias**

Study Country Funding	Type of Study	Overall Risk of Bias Assessment	Rationale
<i>Newly identified studies</i>			
Cammarota, 2015 <sup>44</sup> Italy Nongovernmental	Open-label RCT	High	Unblinded, stopped early, inadequate sample size, change of FMT protocol during study (decided to give multiple infusions after first 2 patients had recurrence after 1 infusion)
Satokari, 2015 <sup>45</sup> Finland	Retrospective review	High	Retrospective, case series
Zainah, 2015 <sup>46</sup> United States Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size
Dutta, 2014 <sup>47</sup> United States Health organization, University	Prospective	High	Case series, inadequate sample size
Khan, 2014 <sup>48</sup> United States Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, CDI assessed based on symptoms only, population inclusion criteria ("recurrent CDI") not defined
Lee, 2014 <sup>49</sup> Canada University	Retrospective review	High	Retrospective, case series
Ray, 2014 <sup>50</sup> United States Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, lack of systematic followup (n=10/20 with 0-1 months followup)
Seekatz, 2014 <sup>51</sup> United States Government, foundation	Prospective	High	Case series, inadequate sample size
Weingarden, 2014 <sup>52</sup> United States Government, University	Observational	High	Case series, inadequate sample size, population inclusion criteria ("recurrent CDI") not defined, adverse events not reported
Youngster, 2014 <sup>54</sup> United States Health organization	Open-label feasibility study	High	Inadequate sample size, no comparison group
Youngster, 2014 <sup>53</sup> United States Government, University	Open-label RCT	High	Inadequate sample size, no non-FMT comparison group, attrition
Emanuelsson, 2013 <sup>55</sup> Sweden No funding	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, lack of systematic followup (n=5 patients with 0-1 months follow-up)
Patel, 2013 <sup>56</sup> United States Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, attrition
Pathak, 2013 <sup>57</sup> United States Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size
Rubin, 2013 <sup>58</sup> United States Health organization	Retrospective review	High	Retrospective, case series

<b>Study Country Funding</b>	<b>Type of Study</b>	<b>Overall Risk of Bias Assessment</b>	<b>Rationale</b>
van Nood, 2013 <sup>59</sup> The Netherlands Government	Open-label randomized trial	High	Unblinded, inadequate sample size (n=43 randomized, n=13-17 per arm), stopped early
Brandt, 2012 <sup>107</sup> United States No funding	Survey	High	Retrospective, survey design
Hamilton, 2012 <sup>60</sup> United States Foundation, government	Case series	High	Case series, followup not reported
Jorup-Ronstrom, 2012 <sup>61</sup> Sweden Funding NR	Observational	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, outcomes not clearly defined
Kelly, 2012 <sup>62</sup> United States Funding NR	Case series	High	Case series, inadequate sample size, adverse events not reported
Mattila, 2012 <sup>63</sup> Finland Foundation	Retrospective review	High	Retrospective, case series
Mellow, 2011 <sup>64</sup> United States Funding NR	Observational	High	Case series, inadequate sample size, selective CDI testing
Garborg, <sup>65</sup> 2010 <sup>65</sup> Norway Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, heterogeneous sample (confirmed or suspected CDI), lack of systematic followup
Aas, 2003 <sup>66</sup> United States Health organization	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, selective CDI testing
<i>Previously identified studies</i>			
Rohlke, 2010 <sup>67</sup> United States No funding	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size, population inclusion criteria ("recurrent CDI") not defined, adverse events not reported
Yoon, 2010 <sup>68</sup> United States No funding	Case series	High	Retrospective, case series, inadequate sample size
MacConnachie, 2009 <sup>69</sup> United Kingdom Funding NR	Retrospective review	High	Retrospective, case series, inadequate sample size

**Appendix Table F6. Probiotic adjunctive treatments study risk of bias**

Study Country Funding	Overall Risk of Bias Assessment	Rationale
<i>Newly identified randomized trials</i>		
Ouwehand, 2014 <sup>70</sup> China Industry	Moderate	Outcomes not clearly reported for CDI
Allen, 2013 <sup>71</sup> United Kingdom Government	High	Underpowered for event rate, limited followup duration
Selinger, 2013 <sup>72</sup> United Kingdom Industry, government	High	Underpowered for event rate, 45% did not complete study, trial stopped early due to low incidence of CDI
Pozzoni, 2012 <sup>73</sup> Italy Hospital	High	Possible attrition bias, selective CDI testing, underpowered for event rate
Gao, 2010 <sup>74</sup> China Industry	Moderate	Selective CDI testing.
Lonnermark, 2010 <sup>75</sup> Sweden Funding NR	High	Possible attrition bias, selective CDI testing, limited followup duration, underpowered for event rate
Psaradellis, 2010 <sup>76</sup> Canada Industry	High	Unclear randomization process and allocation concealment, possible attrition bias, selective CDI testing, underpowered for event rate, outcomes not reported by recurrence (heterogeneous population)
Safdar, 2008 <sup>77</sup> United States Industry, NR	High	Underpowered for event rate
Beausoleil, 2007 <sup>78</sup> Canada Industry	High	Unclear randomization process and allocation concealment, selective CDI testing, underpowered for event rate
Duman, 2005 <sup>79</sup> Turkey Funding NR	High	Unclear randomization process and allocation concealment, open label, possible attrition bias, underpowered for event rate
<i>Newly identified observational study</i>		
Bakken, 2014 <sup>81</sup> United States Case series None	High	No comparison group.
Maziade, 2013 <sup>80</sup> Canada Open prospective Hospital	High	Observational design, unclear details of treatment/comparison groups
<i>Previously identified trials</i>		
Hickson, 2007 <sup>82</sup> United Kingdom Foundation	High	Possible attrition bias, selective CDI testing, underpowered for event rate
Can, 2006 <sup>83</sup> Turkey Funding NR	High	Unclear randomization process and allocation concealment, blinding patient or assessors; possible attrition bias, underpowered for event rate
Plummer, 2004 <sup>84</sup> United Kingdom Funding NR	High	Unclear randomization process and allocation concealment, selective CDI testing, underpowered for event rate, outcomes not reported by carrier status (heterogeneous population)

Study Country Funding	Overall Risk of Bias Assessment	Rationale
Thomas, 2001 <sup>85</sup> United States Industry	High	Possible attrition bias, selective CDI testing, CDI assessment by retrospective chart review, underpowered for event rate
Lewis, 1998 <sup>86</sup> United Kingdom Health organization	High	Unclear randomization process and allocation concealment, unclear followup duration, underpowered for event rate
McFarland, 1995 <sup>87</sup> United States	High	Unclear randomization process and allocation concealment, attrition bias, underpowered for event rate
Surawicz, 1989 <sup>88</sup> United States Industry	High	Unclear allocation concealment, attrition bias, underpowered for event rate, outcomes not reported by carrier status (heterogeneous population)

**Anhang 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Fragestellungen 3 und 4 aus Butler et al. 2016 [1]**

Key Questions	Level of Evidence Update	Level of Evidence Original Report	Summary/Conclusion/Comments
<b>KQ3 – Standard Treatment</b>			
Vancomycin versus Metronidazole	High level  Moderate level	Moderate level  Low level	Vancomycin more effective in achieving initial cure  No difference between groups for recurrent CDI
Fidaxomicin versus Vancomycin	Moderate level  High level	Moderate level  Moderate level	No significant differences in initial cure. Decreased recurrence among those receiving fidaxomicin
Effect by disease severity	Low level	Insufficient level	Reported results by treatment arm are present regardless of severity
All other comparisons of standard treatments	NA	Low level for all comparisons	Vancomycin versus bacitracin, vancomycin versus nitazoxanide, vancomycin high versus low dose, metronidazole versus nitazoxanide, and metronidazole versus metronidazole plus rifampin. No differences
Strain of organism	NA	Low level	One RCT (fidaxomicin versus vancomycin) demonstrated decreased recurrence among those receiving fidaxomicin when the infecting organism was a non-NAP1 strain
Patient characteristics	NA	Insufficient level	No comparative data were available
Resistance of other pathogens	NA	Insufficient level	No data were available
<b>KQ4 – Other Treatment</b>			
Treating CDI, active control	NA	Low level	Probiotics, prebiotics, <i>C. difficile</i> immune whey, and colestipol, are not more effective in treating CDI than standard antibiotic treatment with oral vancomycin or metronidazole
Treating CDI, placebo	NA	Low level	Administration of a probiotic with live bacteria to treat CDI in critically ill patients increases risk for greater morbidity and mortality from fungemia without any known benefit
Treating recurrent CDI	Low level  Insufficient level	Low level  NA	Fecal microbiota treatment is effective in treating recurrent CDI  Data insufficient for patients with refractory CDI
Preventing CDI	NA	Low level	Prebiotics and monoclonal antibodies are not more effective than placebo for primary prevention of CDI
Preventing recurrent CDI	Low level  Low level  NA	Low level  Low level  Moderate level	Probiotics using lactobacillus or multiorganism strains are more effective than placebo for reducing recurrent CDI  Probiotics using <i>S. boulardii</i> are not more effective than placebo for reducing recurrent CDI  Monoclonal antibodies are effective in preventing recurrence of CDI

CDI = *Clostridium difficile* infection; NA = not applicable

### Anhang 3: Studienübersicht zu Vancomycin in O'Horo et al. 2014 [8]

#### Vancomycin in recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI)

Study	Design	Inclusion criteria	Definition of CDI	Duration of follow up	Mean age	Adjuvante/preparatory treatment	No. treated with vancomycin	Initial response rate	Sustained response rate	Comparator	Comparator initial response rate	Comparator sustained response rate	Study quality <sup>a</sup>
Tedesco et al. [13]	Case series	Patient with recurrent PNC treated with vancomycin taper and pulse	Histologic evidence of PNC	60 days	59	None	21	100 %	100 %	None	N/A	N/A	Low
Surawicz et al. [17]	RCT	Symptomatic RCDI	3 or more loose stools/day for at least 2 days with positive EIA, culture, or toxin assay	8 weeks		None	14 <sup>b</sup> 38 <sup>c</sup>	NR	50 % <sup>b</sup> 55 % <sup>c</sup>	Meno	NR	50 %	High
Sheldar et al. [14]	Case series	Recurrent PNC treated with colonic decompression and intracolonic vancomycin	Histologic evidence of PNC	NR	70	Rectal tube	18 <sup>b</sup> 45 <sup>c</sup>	NR	83 % <sup>b</sup> 49 % <sup>c</sup>	Meno	NR	52 %	Low
McFarland et al. [15]	Case series	Active diarrhea with positive toxin assay	Positive EIA, at least 3 loose stools in 24 h, and one of the following findings: abdominal pain, fever, and/or leukocytosis	1 year	NR	None	125	NR	54 %	Meno	NR	58 %	High
Pegus et al. [16]	Case series	Positive toxin assay or clinical diagnosis of PNC	Positive cytotoxin assay or endoscopic evidence of PNC	60 days	NR	None	171	NR	60 %	Meno	NR	79 %	High
Musher et al. [21]	RCT	Two recurrences after 14-day treatment with metronidazole or vancomycin recurrences	Positive EIA, at least 3 loose stools in 24 h, and one of the following findings: abdominal pain, fever, and/or leukocytosis	60 days	66	None	27	74 %	66 %	Nita	77 %	72 %	Low
Basu et al. [18]	RCT	Failure of vancomycin and/or metronidazole	Positive PCR assay with 5–10 stools/day while not meeting sepsis criteria	28 days	NR	None	15	73 %	73 %	Nita	67 %	67 %	Low
Lewis et al. [19]	RCT	Lack of response to metronidazole	Positive toxin assay with at least 3 loose stools in preceding 24 h	90 days	63	None	43	94 %	72 %	Fidax	95 %	88 %	High
Comely et al. [20]	RCT	First time RCDI occurring within 90 days of index case	Positive toxin assay with at least 3 loose stools in preceding 24 h	28 days	65	None	62	73 %	65 %	Fidax	92 %	80 %	High
van Noord et al. [22]	RCT	Adults with RCDI refractory to metronidazole and/or vancomycin	Positive PCR assay with >8 stools/48 h or >3 stools in 24 h for 2 days	10 weeks	66	None	13	NR	30.8 %	Fecal transplant	NR	81.3 %	Low
				69		Bowel lavage	13	NR	23.1 %				

PNC pseudomembranous colitis, NR not reported, Meno metronidazole, RCT randomized controlled trial, Nita nitazoxanide, Fidax fidaxomicin, PCR polymerase chain reaction



## Anhang 4: Studienübersicht zu Metronidazole in O'Horo et al. 2014 [8]

### Metronidazole in RCDI

Study	Design	Inclusion criteria	Definition of CDI	Duration of follow up	Mean age	Adjunctive/preparatory treatment	No. treated with metronidazole	Initial response rate	Survained response rate (%)	Comparator	Comparator initial response rate	Comparator sustained response rate	Study quality <sup>a</sup>
Surawicz et al. [17]	RCT	Adults with symptomatic RCDI	3 or more loose stools/day for at least 2 days with positive EIA, culture or toxin assay	8 weeks	66 <sup>b</sup>	None	26	87.5% <sup>b</sup>	50	Vanco <sup>c</sup>	NR	84%	High
McFarland et al. [15]	Case series	Adults with symptomatic RCDI	Active diarrhea with positive toxin assay	1 year	NR	<i>S. boylanidii</i>	27	NR	52	Vanco <sup>c</sup>	NR	50%	High
Wuitt et al. [26]	RCT	Adults with toxin-positive CDI with recurrence	3 or more loose stools/day for at least 2 days with positive EIA	70 days	65	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	12	92%	66	None	N/A	N/A	High
Pégin et al. [16]	Case series	RCDI with positive toxin assay or clinical diagnosis of pseudomembranous colitis	Positive cytotoxin assay or endoscopic evidence of PMC	2 months	63	Placebo	9	77%	56	NR	N/A	N/A	High
Mamula et al. [25] <sup>d</sup>	RCT	Adult patients with at least two episodes of toxin-positive symptomatic CDI within 3 months	Active diarrhea with positive toxin assay	28 days	NR	None	115	NR	79	Vanco	NR	60%	High
					66	<i>Clostridium difficile</i> immune whey	20	100%	60	CDIW	83%	61%	High

NR not reported, RCT randomized controlled trial, Vanco vancomycin, CDIW *Clostridium difficile* immune whey, ELA enzyme immunoassay, PMC pseudomembranous colitis

<sup>a</sup>High quality indicates a Downs and Black score greater than or equal to 12

<sup>b</sup>Combined for with adjunctive *S. boylanidii* and without

<sup>c</sup>From "High dose vancomycin" comparator arm



## Anhang 5: Studienübersicht zu Vancomycin in O'Horo et al. 2014 [8]

### Fidaxomicin in RCDI

Study	Design	Inclusion criteria	Definition of recurrence	Duration of follow up	Mean age	Adjuvative preparatory treatment	No. treated with fidaxomicin	Initial response rate (%)	Sustained response rate (%)	Comparator	Comparator initial response rate (%)	Comparator sustained response rate (%)	Study quality <sup>a</sup>
Louis et al. [19]	RCT	Lack of response to metronidazole	Positive toxin assay with at least 3 loose stools in preceding 24 h	90 days	63	None	48	95	88	Vanco	95	72	High
Comely et al. [20]	RCT	First time RCDI occurring within 90 days of index case	Positive toxin assay with at least 3 loose stools in preceding 24 h	28 days	65	None	66	92	80	Vanco	92	65	High

RCT randomized controlled trial, *vanco* vancomycin

<sup>a</sup>High quality indicates a Downs and Black score more than 12