

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bezlotoxumab (ZINPLAVA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

*Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile
Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen
Rekurrenzzisiko*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	36
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	37
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2 Wiederauftreten der CDI – RCT.....	88

4.3.1.3.1.3	Wiederauftreten der Diarrhö – RCT	98
4.3.1.3.1.4	Globale Heilung – RCT	105
4.3.1.3.1.5	Klinische Heilung – RCT	110
4.3.1.3.1.6	Schmerz – RCT	117
4.3.1.3.1.7	Fieber – RCT	124
4.3.1.3.1.8	Hospitalisierungen - RCT	135
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse - RCT	146
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	170
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	172
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	176
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	185
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	189
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	189
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	189
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	190
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	190
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	193
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	194
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	194
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	194
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	196
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	196
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	196
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	197
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	198
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	198
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	199
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	199
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	200
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	205
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	208
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	208
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	208

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	208
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	208
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	210
4.7	Referenzliste.....	210
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		217
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		221
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		223
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		225
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		236
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		269

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens	28
Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte	38
Tabelle 4-3: Berechnungssystematik bei binären Endpunkten	48
Tabelle 4-4: Für das Nutzendossier durchgeführte Sensitivitätsanalysen.....	55
Tabelle 4-5: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das Methodenpapier 5.0 des IQWiG	57
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	72
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	73
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mortalität“	82
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	83
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	83
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, neunmonatige Extensionsphase)	84

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	85
Tabelle 4-23: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	86
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Wiederauftreten der CDI“	88
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	90
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, neunmonatige Extensionsphase).....	91
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	92
Tabelle 4-30: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	93
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (IPD-Meta-Analyse).....	95
Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Nur Patienten mit klinischer Heilung (IPD-Meta-Analyse)	95
Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Propensity-Score-Analyse.....	96
Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (IPD-Meta-Analyse)..	97
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Wiederauftreten der Diarrhö“.....	98
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	99
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	100
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	101
Tabelle 4-40: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, neunmonatige Extensionsphase).....	104
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Globale Heilung“.....	105
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	108
Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse für „Globale Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (IPD-Meta-Analyse)	109
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Klinische Heilung“	110
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	111
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	112
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	114
Tabelle 4-53: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	115
Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse für „Klinische Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (IPD-Meta-Analyse)	116
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Schmerz“	117
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	119
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	119
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	122
Tabelle 4-60: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	122
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Fieber“	124
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	126
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	127
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	127

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	128
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	130
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	130
Tabelle 4-69: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	131
Tabelle 4-70: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	133
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“	135
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	137
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	138
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	138
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	139
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	141
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	141
Tabelle 4-79: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	142
Tabelle 4-80: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	144
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	146
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	150
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	152
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, Extensionsphase).....	153

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	158
Tabelle 4-87: Auflistung der UEs bis Woche 4 nach SOC (MedDRA Version 16.1, IPD-Meta-Analyse).....	161
Tabelle 4-88: Auflistung der SUEs bis Woche 12 nach SOC (MedDRA Version 16.1, IPD-Meta-Analyse)	162
Tabelle 4-89: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	164
Tabelle 4-90: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	165
Tabelle 4-91: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	166
Tabelle 4-92: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse).....	167
Tabelle 4-93: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse) ..	168
Tabelle 4-94: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	172
Tabelle 4-95: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	174
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	177
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	180
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	182
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „UE bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)	184
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	191
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	191
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	192
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	194
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	195
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	195

Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	197
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten	201
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	207
Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien	210
Tabelle 4-112 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	218
Tabelle 4-113 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE.....	219
Tabelle 4-114 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“	220
Tabelle 4-115 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	221
Tabelle 4-116 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	221
Tabelle 4-117 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP	222
Tabelle 4-118 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund	222
Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-120 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov).....	225
Tabelle 4-121 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR)	226
Tabelle 4-122: (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP).....	227
Tabelle 4-123 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in PharmNet.Bund).....	234
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MODIFY I.....	236
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MODIFY II.....	253
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MODIFY I.....	270
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MODIFY II.....	292

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Bestimmung der Ansprechraten für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ (einschließlich Sensitivitätsanalysen).....	40
Abbildung 4-2: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation	56
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	85
Abbildung 4-4: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (IPD-Meta-Analyse).....	87
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	92
Abbildung 4-6: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI (IPD-Meta-Analyse).....	94
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	101
Abbildung 4-7: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö (IPD-Meta-Analyse)	103
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	108
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	113
Abbildung 4-8: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode (IPD-Meta-Analyse).....	115
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	120
Abbildung 4-9: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ (IPD-Meta-Analyse)	123
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	129
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Erhöhte Temperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	129
Abbildung 4-10: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ (IPD-Meta-Analyse).....	132
Abbildung 4-11: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur (IPD-Meta-Analyse).....	133
Abbildung 4-19: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	140

Abbildung 4-20: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	140
Abbildung 4-12: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten (IPD-Meta-Analyse)	143
Abbildung 4-13: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten (IPD-Meta-Analyse).....	144
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	155
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	155
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 12“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	156
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	156
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	156
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	157
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 12“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)	157
Abbildung 4-5: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	157
Abbildung 4-14: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 (IPD-Meta-Analyse).....	164
Abbildung 4-15: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 (IPD-Meta-Analyse).....	165
Abbildung 4-16: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 (IPD-Meta-Analyse)	166
Abbildung 4-17: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 (IPD-Meta-Analyse).....	167
Abbildung 4-18: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 (IPD-Meta-Analyse).....	168
Abbildung 4-19: Patientenfluss in MODIFY I.....	252
Abbildung 4-20: Patientenfluss in MODIFY II	268

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%-P.	Prozentpunkte
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
CD	Clostridium difficile
CDI	Clostridium difficile Infektion
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel(-Methode)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

MeSH	Medical Subject Heading
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MODIFY	Monoclonal Antibodies for C. difficile Therapy
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	(Absolute) Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standardtherapie (standard of care), hier: Standard-Antibiotikatherapie
SOC	System-Organ-Klasse (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Bezlotoxumab im zugelassenen Anwendungsgebiet, d.h. in der Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“, bei der es sich um die „Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten“ handelt.

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens als Placebo-Gabe möglich ist. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden solche Studien eingeschlossen, bei denen:

1. Erwachsene Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standardantibiotika-Therapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin untersucht wurden;
2. Bezlotoxumab entsprechend den Angaben der Zulassung angewendet wurde;
3. Mindestens ein Vergleichsarm dem beobachtenden Abwarten entsprach;
4. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet untersucht wurde;
5. randomisierte, kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) durchgeführt wurden.

Ausgeschlossen wurden Studien, sofern sie die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation¹ der Ergebnisse vorlag oder die Publikation in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch verfasst waren.

Die Einschlusskriterien galten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. Aber auch Studien, bei denen weniger als 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Subgruppenanalyse ausgewertet werden konnten.

¹ Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.

Datenquellen

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Bezlotoxumab anhand der Phase-III-Studien MODIFY (Monoclonal Antibodies for C. difficile Therapy) I und MODIFY II bestimmt.

Bei den MODIFY-Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit monoklonaler Antikörper gegen die CD-Toxine A (Antikörper: Actoxumab) und B (Antikörper: Bezlotoxumab) im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre), die eine orale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) zur Behandlung einer primären oder rekurrenten CDI-Episode erhalten.

MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in ähnlichen Zeiträumen durchgeführt. Insbesondere stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Die Ergebnisse der Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung. Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte für das vorliegende Dossier als Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse).

Da ausschließlich Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden zugelassen wurde, wurde auf eine Darstellung von Actoxumab-Arm (nur MODIFY I) oder Bezlotoxumab+ Actoxumab-Arm verzichtet.

Die Fachinformation von Bezlotoxumab weist verschiedene Patienten- bzw. Krankheitsmerkmale aus, die als maßgebliche Risikofaktoren für ein hohes Rezidivrisiko der CDI angesehen werden. Bei etwa 76 % der Patienten in den MODIFY-Studien lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mindestens einer dieser Hauptrisikofaktoren vor, so dass bei diesen Patienten auf jeden Fall von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen war. Letztlich gibt die Fachinformation aber nur die wichtigsten und nicht alle möglichen Risikofaktoren für ein hohes Rezidivrisiko wieder. Es ist daher davon auszugehen, dass bei noch weiteren Patienten in der Studie ein hohes Rezidivrisiko vorlag.

Aufgrund dessen und weil auch die Subgruppenanalysen nach Rezidivrisiko keine Hinweise auf deutlich abweichende Effekte ergeben haben, wird das Kriterium, dass 80 % der Patienten in der Studie den Einschlusskriterien entsprechen mussten, als erfüllt angesehen. Dementsprechend erfolgt auch die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab in diesem Dossier auf Grundlage der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation.

Zur formalen Vollständigkeit und um eine vollständigen Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA zu ermöglichen, wurden sämtliche notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Subpopulation der Hochrisikopatienten dem Dossier als Quelle beigelegt (vgl. auch „Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation“ auf S. 77).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Die Ergebnisse wurden in den Bewertungsbögen der Dossiervorlage dokumentiert.

Bei den in die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab eingeschlossenen Studien MODIFY I und MODIFY II handelt es sich um RCTs. Sie entsprechen damit dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Darüber hinaus weisen die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch bei patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Es erfolgte eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die in Abschnitt 4.2.5.2.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte. Als Datengrundlage dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendizes sowie weitere Analysen, die post hoc für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Krankheitsschwere und Rezidivrisiko für alle Endpunkte sowie zusätzlich der präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ dargestellt. Für weitere Endpunkte waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bezlotoxumab erfolgt auf Grundlage der IPD-Meta-Analyse der Studien MODIFY I und MODIFY II. Der Placebo-Arm der Studie entspricht in seiner Operationalisierung dem beobachtenden Abwarten.

Mortalität

Während des 12-wöchigen Verlaufs der MODIFY-Studien waren vergleichbar viele Personen im Bezlotoxumab-Arm und im Placebo-Arm verstorben. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden nicht (Relatives Risiko [RR]: 0,90; 95 %-Konfidenzintervall[KI]: [0,64; 1,28]; $p=0,573$).

Morbidität

Primärer Endpunkt in den MODIFY-Studien war das Wiederauftreten der CDI bis Woche 12. Bezüglich dieses Endpunkts ergab die IPD-Meta-Analyse eine erhebliche Verbesserung durch Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo mit einer Reduktion des relativen Risikos um 38 % (RR: 0,62; 95 %-KI: [0,51; 0,76]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p<0,001$).

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse für das Wiederauftreten der CDI wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese waren vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Die Ergebnisse zum Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 können durch die Analyse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II bestätigt werden (Bezlotoxumab: 16,2%; Placebo: 42,7%). Es ist damit ausgeschlossen, dass Bezlotoxumab das Wiederauftreten der CDI nur verzögert, vielmehr wird eine langfristige Freiheit von erneuten CDI-Episoden erreicht.

Im Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ zeigt sich bis Woche 12 ebenfalls eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos, in diesem Fall um 27% (RR: 0,73; 95%-KI: [0,63; 0,84]; $p < 0,001$).

Ein negativer Einfluss der Bezlotoxumab-Behandlung auf den Erfolg der gleichzeitig durchgeführten Standard-Antibiotikatherapie kann anhand der Ergebnisse der Endpunkte „Globale Heilung“ (RR: 1,18; 95%-KI: [1,09; 1,28]; $p < 0,001$) und „Klinische Heilung“ (RR: 1,00; 95%-KI: [0,95; 1,05]; $p = 0,884$) sicher ausgeschlossen werden.

In den MODIFY-Studien konnte zudem bis Woche 12 auch eine deutliche Verringerung des relativen Risikos einer Re-Hospitalisierung um 44% bei denjenigen Patienten beobachtet werden, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns stationär behandelt worden waren (RR: 0,56; 95%-KI: [0,39; 0,79]; $p = 0,001$). Bei den Patienten in ambulanter Behandlung zum Studienbeginn war die Hospitalisierungsrate nach 12 Wochen in etwa ausgeglichen (RR: 1,23; 95%-KI: [0,52; 2,89]; $p = 0,643$).

Für die Endpunkte „Schmerz“ und „Fieber“ ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen:

- Schmerz: RR: 1,10; 95%-KI: [0,83; 1,46]; $p = 0,533$
- Fieber (unerwünschtes Ereignis [UE]): RR: 1,23; 95%-KI: [0,79; 1,93]; $p = 0,530$
- Erhöhte Körpertemperatur: RR: 1,48; 95%-KI: [0,76; 2,87]; $p = 0,249$

Lebensqualität

Lebensqualität wurde als Endpunkt in den MODIFY-Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der UE ergibt sich für keine der betrachteten Gesamtraten ein wesentlicher Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo:

- UE bis Woche 4: RR: 1,01; 95%-KI: [0,93; 1,09]; $p = 0,893$
- Schwere UE bis Woche 4: RR: 0,99; 95%-KI: [0,75; 1,32]; $p = 0,979$
- Schwerwiegende UE (SUE) bis Woche 12: RR: 0,90; 95%-KI: [0,78; 1,04]; $p = 0,212$
- Therapiebedingte UE bis Woche 4: RR: 1,27; 95%-KI: [0,88; 1,85]; $p = 0,248$

- Therapiebedingte SUE bis Woche 12: Peto-OR: 1,94; 95 %-KI: [0,39; 9,63];
p=0,533

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden im Verlauf der beiden MODIFY-Studien lediglich bei einem Patienten im Bezlotoxumab-Arm beobachtet.

Zusätzlich erfolgte für UE und SUE eine Aufschlüsselung nach System-Organ-Klasse (system-organ class, SOC) und Preferred Term (PT). Für die UE (bis Woche 4) ergaben sich hierbei in keiner der untersuchten SOCs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die SUE (bis Woche 12) wurde hingegen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos zugunsten der Bezlotoxumab-Gruppe beobachtet (RR: 0,75; 95 %-KI: [0,59; 0,95]; p=0,015).

Analyse aller Endpunkte als Ereigniszeitanalyse

Für alle Endpunkte wurde in einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich die Zeit bis zum jeweils ersten Ereignis analysiert. Die Ergebnisse dieser Ereigniszeitanalysen waren in allen Fällen vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ausgehend von den im vorherigen Abschnitt zusammengefassten Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse der MODIFY-Studien begründet sich der Zusatznutzen für Bezlotoxumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ bei erwachsenen Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin wie folgt:

Mortalität

Im Rahmen der MODIFY-Studien konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Mortalität beobachtet werden.

Ein Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten in der Endpunktkategorie Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“, Wiederauftreten der Diarrhö“, „Schmerz“, „Fieber“ und „Hospitalisierungen“ bewertet.

Bezüglich des Wiederauftretens der CDI ergaben sich hierbei große Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Bezlotoxumab-behandelten Patienten. Konsistent hierzu war auch der Anteil der Patienten, bei denen eine erneute Diarrhö-Episode beobachtet wurde, im Bezlotoxumab-Arm in großem Ausmaß reduziert. Durch die Verhinderung zukünftiger CDI-Episoden ermöglicht Bezlotoxumab den betroffenen Patienten letztlich eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die mit der CDI verbunden sind.

Aufgrund der Ergebnisse der ergänzend dargestellten Endpunkte „Klinische Heilung“ und „Globale Heilung“ kann zudem ausgeschlossen werden, dass Bezlotoxumab einen negativen Einfluss auf die Heilung der initialen Episode hat. Damit ist sicher, dass die große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Prävention nicht durch eine geringere Wirksamkeit der Standard-Antibiotikatherapie infolge der gleichzeitigen Verabreichung von Bezlotoxumab ausgeglichen wird.

Des Weiteren wurde im Bereich der Hospitalisierungen in der Analyse der Re-Hospitalisierungen, d. h. bei denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stationär behandelt worden waren, eine große Verbesserung unter Bezlotoxumab beobachtet. In aller Regel liegen stationäre Aufnahmen von Patienten darin begründet, dass Symptome von einem Ausmaß aufgetreten sind, bei dem sie in der ambulanten Behandlung nicht mehr adäquat versorgt hätten werden können. Dementsprechend bestätigt die Verringerung der Re-Hospitalisierungsrate die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die sich bereits aus der Prävention rekurrenter CDI-Episoden ableiten lässt.

In den post hoc aufgrund der Anforderungen des G-BA im Beratungsgespräch analysierten Endpunkten „Schmerz“ und „Fieber“ schließlich ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aufgrund der großen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der sich aus der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen durch die Vermeidung von CDI-Rekurrenzen, erneuten Diarrhö-Episoden und Re-Hospitalisierungen ergibt, ist für Bezlotoxumab damit gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 1 der AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität anzunehmen.

Lebensqualität

Es wurden im Rahmen der MODIFY-Studien keine Daten explizit zur Lebensqualität erhoben. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die Planung des Studiendesigns beider Studien in einen Zeitraum vor Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) fiel. Somit war der Stellenwert der Bewertung der Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung noch nicht bekannt.

Da keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, kann ein Vorteil von Bezlotoxumab in dieser Endpunktkategorie nicht nachgewiesen werden. Andererseits kann im Hinblick auf das ausgeglichene Verhältnis unerwünschter Ereignisse zwischen Intervention und Vergleichstherapie in Verbindung mit der ausgezeichneten Wirksamkeit in der Prävention rekurrenter CDI-Episoden ein nachteiliger Effekt der Bezlotoxumab-Behandlung auf die Lebensqualität mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Letztlich ist ein Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten in der Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bezlotoxumab erweist sich gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf das Auftreten von UEs, schweren UEs, SUEs und Therapieabbrüchen als nahezu vergleichbar. Konsistent hierzu waren auch die Raten der therapiebedingten UEs und SUEs in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich hoch.

Am häufigsten wurden unter Bezlotoxumab UE beobachtet, die den SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuzurechnen sind. In keiner der genannten SOCs ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem beobachtenden Abwarten.

Wurden ausschließlich SUEs betrachtet, dann waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Herzkrankungen“ diejenigen SOCs, für die am häufigsten ein entsprechendes SUE beobachtet wurde. Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form der Verringerung von Symptomen der Erkrankung. Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 ist somit von einem geringen Zusatznutzen in dieser Kategorie auszugehen.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien MODIFY I und MODIFY II besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für einzelne Endpunkte notwendig erscheinen lassen, bestehen indes keine. Aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse der beiden MODIFY-Studien lässt sich somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden bei Patienten mit hohem Risiko einer Rekurrenz. Insbesondere führt die Anwendung von Bezlotoxumab bei den Endpunkten Wiederauftreten der CDI, Wiederauftreten der Diarrhö und bei der Rate der Re-Hospitalisierungen² zu einer großen Verbesserung bei den Patienten. Damit ermöglicht Bezlotoxumab den Patienten eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Hinzu kommt eine Verringerung von Symptomen der Erkrankung in der Endpunktkategorie

² Das bezieht sich ausschließlich auf Patienten, die zum Beginn der Studie stationär behandelt worden waren.

Nebenwirkungen, die sich letztlich aus der Verringerung von SUEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist eine nachhaltige und bisher gegenüber der zVT nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Vermeidung von CDI-Rekurrenzen und damit auf der langfristigen Freiheit von Symptomen der CDI beruht.

Entsprechend § 5 Abs. 7 ist für Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko im Vergleich zu beobachtendem Abwarten damit von einem **erheblichen Zusatznutzen** auszugehen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Bezlotoxumab im zugelassenen Anwendungsgebiet, d.h. in der Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI.

Patientenpopulation, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

Patientenpopulation

Die Fachinformation von ZINPLAVA® [1] definiert das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab folgendermaßen:

„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).“

Dementsprechend soll Bezlotoxumab zur Prävention einer erneuten CDI-Episode bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden, bei denen ein hohes Risiko einer solchen neuerlichen Episode besteht. Zur korrekten Bestimmung der relevanten Studienpopulation ist es daher notwendig, den „Hochrisiko-Patienten“ exakt zu definieren.

Die Frage, welche Risikofaktoren entscheidend für die Definition der Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko sind, wurde auch im Rahmen der Zulassung von Bezlotoxumab sehr ausführlich diskutiert. Die EMA kam nach Betrachtung der vorliegenden Daten sowie nach Konsultation von in der Therapie der CDI erfahrenen medizinischen Experten zu dem Schluss, dass Hochrisikopatienten „vornehmlich (aber nicht ausschließlich)“³ durch das Vorliegen eines Alters ≥ 65 Jahre, einer CDI-Vorgeschichte, einer Immunsuppression, eines hypervirulenten CD-Stamms (einschließlich Ribotyp 027) oder einer schweren CDI definiert sind [2]. Diese im EPAR dokumentierte Beurteilung der EMA zum hohen Rezurrenzrisiko spiegelt sich auch in Tabelle 3 (Abschnitt 5.1) der Fachinformation von Bezlotoxumab wider [1].

Der Auffassung der EMA folgend, wurden als Hochrisiko-Patienten dementsprechend diejenigen Patienten angesehen, bei denen mindestens einer der Risikofaktoren vorlag, die im EPAR und – daraus abgeleitet – in Tabelle 3 der Fachinformation genannt sind [1, 2]:

- Alter ≥ 65 Jahre
- Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten
- Immunsupprimiert (basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte[n])
- Schwere CDI
- Infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244)
- Infiziert mit Ribotyp 027

Wie in Abschnitt 3.2.1 dieses Nutzendossiers unter „Risikofaktoren einer CDI-Rezurrenz“ beschrieben, existieren neben den in der Fachinformation beschriebenen Risikofaktoren noch weitere Faktoren, die die Entstehung einer Rezurrenz begünstigen (z.B. die fortgesetzte Antibiotikaeinnahme oder die Einnahme von Protonenpumpenhemmern). Durch das hier gewählte Vorgehen besteht demnach grundsätzlich die Möglichkeit, dass ein Teil der Hochrisiko-Patienten bei der Auswertung der klinischen Daten nicht erfasst wird, da sie einen Risikofaktor aufweisen, der nicht in der Fachinformation genannt wird. In Anbetracht der Ergebnisse zur Größe der Zielpopulation in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.4), nach denen ca. 84,6% der Patienten in der Zielpopulation mindestens einen der oben genannten Risikofaktoren aufweisen, wird das dadurch entstehende Fehlerpotenzial aber als gering angesehen.

In Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist zudem festgelegt, dass Bezlotoxumab „während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden“ muss [1]. Weiter führt die Fachinformation lediglich aus, dass Patienten innerhalb der klinischen Studien mit Bezlotoxumab eine Standard-Antibiotikatherapie von mindestens 10 und maximal 14 Tagen

³ EPAR, S. 108: “[...] particularly pertaining to patients who presented risk factors **primarily (but not exclusively)** associated with higher risk of CDI recurrence.” [2]

erhalten hatten. Eine Angabe dazu, welche Wirkstoffe als Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI anzusehen sind und mit denen Bezlotoxumab folglich zeitgleich angewendet werden kann, findet sich in der Fachinformation hingegen nicht. Die Auswertung aktueller Leitlinien zeigt, dass die orale Anwendung eines der Wirkstoffe Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin grundsätzlich als Standard-Antibiotikatherapie angesehen wird [3-9]. Die Behandlung mit Vancomycin oder Fidaxomicin kann zudem durch die intravenöse (i. v.) Anwendung von Metronidazol ergänzt werden.

Ein bevorzugter Wirkstoff zur Behandlung der gegenwärtigen Episode der CDI lässt sich aus Empfehlungen der Leitlinien hingegen nicht ableiten. Vielmehr erfolgt die antibiotische Therapie patientenindividuell optimiert und in Abhängigkeit vom jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten sowie von der Ausprägung der CDI.

Insofern kann die Standard-Antibiotikatherapie der gegenwärtigen CDI-Episode nicht als die Gabe eines einzelnen Wirkstoffs definiert werden, sondern umfasst vielmehr die patientenindividuelle Anwendung eines der folgenden Therapieregimes über einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen:

- Vancomycin, orale Anwendung von 125 bis 500 mg viermal täglich (gleichzeitige i. v. Anwendung von Metronidazol möglich)
- Fidaxomicin, orale Anwendung von 200 mg zweimal täglich (gleichzeitige i. v. Anwendung von Metronidazol möglich)
- Metronidazol, orale Anwendung von 400 bis 500 mg dreimal täglich
- Metronidazol, i. v. Anwendung von 500 mg dreimal täglich (zusammen mit oraler Anwendung von Vancomycin oder Fidaxomicin)

Mit Ausnahme der hier genannten bestehen keine weiteren Therapieregime, die nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis als Standard-Antibiotikatherapie angesehen werden könnten.

Insgesamt lässt sich damit die folgende Zielpopulation für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab ableiten:

Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzzisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin

Intervention

Bezlotoxumab ist laut Fachinformation als i. v. Einmalinfusion mit 10 mg/kg Körpergewicht (KG) über einen Zeitraum von 60 Minuten zu verabreichen [1]. Die Infusion darf nicht als i. v. Druck- oder Bolusinjektion durchgeführt werden.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, muss die Anwendung von Bezlotoxumab im Verlauf einer Standard-Antibiotikatherapie der CDI durchgeführt werden.

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 09.08.2017 hatte der G-BA beobachtendes Abwarten, d.h. die „Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten“ als zVT für das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab festgelegt [10]. Hauptgrund für die Entscheidung des G-BA war hierbei, dass mit Ausnahme von Bezlotoxumab derzeit keine Arzneimittel zur Prävention der CDI zugelassen sind.

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens als Placebo-Gabe möglich ist. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

Endpunkte

Im Beratungsgespräch zu Bezlotoxumab hatte der G-BA folgende Endpunkte genannt, die er insbesondere als patientenrelevant im Anwendungsgebiet betrachtet [10]:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei CDI, insbesondere
 - Diarrhö
 - Schmerz
 - Weitere Krankheitssymptome wie Fieber
 - Hospitalisierungen
- (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - UEs und SUEs; sowohl als Gesamtraten als auch differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen und Schweregrad
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Studientypen

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern im Allgemeinen RCTs [11]. Das vorliegende Dossier verwendet ausschließlich Daten aus methodisch adäquaten und der jeweiligen Fragestellung angemessenen RCTs. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Population

Die Population der eingeschlossenen Studien musste der im vorherigen Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Definition der Zielpopulation entsprechen. In die Nutzenbewertung wurden daher nur Studien eingeschlossen, die mindestens die folgende Studienpopulation untersuchten:

Erwachsene Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin

Intervention

Eingeschlossen wurden Studien nur dann, wenn Behandlungsmodus und Dosierung von Bezlotoxumab den Angaben in der Fachinformation von ZINPLAVA® entsprachen [1].

Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab ist das beobachtende Abwarten, d.h. die Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten. Nach den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch ist die Placebo-Gabe als ausreichende Operationalisierung des beobachtenden Abwartens in einer relevanten klinischen Studie anzusehen. Eingeschlossen wurden daher Studien, bei denen die Patienten zumindest in einem Studienarm mit Placebo untersucht wurden.

Darüber hinaus wurde für jede relevante Studie geprüft, ob die allgemeine Vorgehensweise im Placebo-Arm tatsächlich so gestaltet war, dass sie der Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten entsprach. Geprüft wurde hierbei insbesondere, ob die Patienten ausreichend nachbeobachtet wurden und ob nach Beobachtung eines krankheitsrelevanten Ereignisses – im vorliegenden Fall

insbesondere einer CDI-Rekurrenz – die Möglichkeit bestand, dass die Patienten andere oder weitere Therapieoptionen anwenden konnten.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Um in den Studienpool zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bezlotoxumab eingeschlossen werden zu können, musste eine Studie mindestens einen Endpunkt untersucht haben, der im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab als patientenrelevant angesehen wird. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten Endpunkte.

Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab wurden ausschließlich RCTs herangezogen, die einen direkten Vergleich mit der zVT „beobachtendes Abwarten“ ermöglichen.

Ergebnisdarstellung

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte, Vollpublikationen sowie – soweit möglich – in Studienregistereinträgen veröffentlichte Ergebnisse berücksichtigt. Konferenzbeiträge wurden nicht berücksichtigt. Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Übersicht über die verwendeten Selektionskriterien

Aus den zuvor beschriebenen Kriterien ergeben sich die in der folgenden Tabelle 4-1 aufgeführten Selektionskriterien. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG wurden grundsätzlich nur Studien zur Bewertung herangezogen, in denen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [11]. Im Einzelfall konnten auch Studien, bei denen weniger als 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen, in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Subgruppenanalyse ausgewertet werden konnten oder sofern aus anderen Gründen eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt ist.

Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1 Population	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standardantibiotika-Therapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Population nicht wie definiert

2	Intervention	Bezlotoxumab als intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG	Intervention nicht wie definiert
3	Vergleichs-therapie	Beobachtendes Warten	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5	Studiendesign	Studie im RCT-Design	Keine Studie im RCT-Design
6	Ergebnis-darstellung	–	Keine Volltextpublikation ^a verfügbar Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch

a: Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte die Suche über die Oberfläche von Ovid, für die Cochrane-Datenbank wurde die Cochrane-eigene Suchoberfläche verwendet.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) bzw. verwandter Konzepte in anderen Datenbanken.

Da aufgrund der erst im letzten Jahr erlangten Zulassung von Bezlotoxumab nur mit einer geringen Anzahl an Studien mit diesem Wirkstoff zu rechnen war und um die Sensitivität der Recherche nicht unnötig einzuschränken, wurde die Suchstrategie in einem mehrstufigen Verfahren verfeinert. Erster Schritt war die Suche mit Suchbegriffen für die Intervention in Verbindung mit einem RCT-Filter. Nur wenn bei diesem Schritt eine größere Anzahl möglicher Studien identifiziert worden wäre, wäre die Suchstrategie in den nächsten Schritten mit Suchbegriffen für die Vergleichstherapie und für die Indikation verfeinert worden. Dies war jedoch nicht der Fall.

Aufgrund der allgemein niedrigen Trefferzahlen wurden a priori keine weiteren Einschränkungen in der Suchstrategie, wie z.B. die Beschränkung auf Humanstudien, vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde in der Zeit vom 19.09.2017 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 01.02.2018 statt. Die Aufstellung in Anhang 4-A zeigt die Ergebnisse der Aktualisierungssuche.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde auch Sekundärliteratur in Form von Meta-Analysen, systematischen Reviews oder ähnlichen Publikationstypen ausgewertet, die entweder durch die Literaturrecherche identifiziert wurden oder MSD anderweitig bekannt waren. Diese Auswertung ergab jedoch keine zusätzlichen Studien, die nicht durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt.

Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen werden können. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchgeführt.

Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen

Die Suche wurde am 19.09.2017 durchgeführt, eine Aktualisierungssuche fand am 01.02.2018 statt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse für die jeweils aktuellste Recherche.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde primär ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Gleichzeitig konnten Treffer in diesem Schritt aber auch ausgeschlossen werden, wenn (z.B. über den Publikationstyp der Referenz) klar erkennbar war, dass es sich um Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Im zweiten Schritt wurde ein Volltext-Screening mit zuvor nicht ausgeschlossenen Treffern durchgeführt, die Ausschlussgründe hierzu wurden in Anhang 4-C dokumentiert.

Um die Vollständigkeit der Literaturrecherche zusätzlich zu überprüfen, wurden Reviews, die nur aufgrund von Ausschlusskriterium A5 (keine Studie im RCT-Design) ausgeschlossen wurden, anschließend dahingehend gescreent, ob sie zusätzliche, in der Literaturrecherche nicht identifizierte Studien zitierten.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Auswahl einzuschließender Treffer aus der Suche in Studienregistern erfolgte getrennt für die einzelnen Studienregister und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1). Grundlage der Selektion waren die im Studienregister hinterlegten Informationen. Die Ausschlussgründe der Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Wie auch bereits bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Selektion der Studien unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Prüfarzt, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Prognose relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotenzial angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z.B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z.B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

Die Verzerrungspotenzialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCTs, somit entspricht die Beurteilung und Darstellung des Designs und der Methodik der Studien den Vorgaben. Nicht randomisierte

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361–366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573–577.

Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien MODIFY I und MODIFY II wurden die unten stehenden demografischen Angaben und Baseline-Werte dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der Full-Analysis-Set(FAS)-Population (Definition der Populationen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), jeweils sowohl getrennt für beide Studien als auch für die Gesamtpopulation beider Studien, die der IPD-Meta-Analyse zugrunde liegt.

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region nach WHO-Stratum (A, andere)⁷
- Land (US, Ex-US)
- Schwere der CDI (Zar-Score ≥2, Zar-Score <2)

⁷ Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung, ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit [12]. Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und niedriger Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland.

- Hospitalisierungsstatus (stationär, ambulant)
- Ribotyp 027 (ja, nein, unbekannt)
- Epidemischer Stamm⁸ (ja, nein, unbekannt)
- Hypervirulenter Stamm⁹ (ja, nein, unbekannt)
- Immunsupprimiert (ja, nein)
- Hautfarbe (weiß, andere)
- Vorgeschichte mit CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten (ja, nein, unbekannt)
- Anzahl CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten (0, 1, 2, 3, ≥ 4 , unbekannt)
- Gewicht (≤ 70 kg, > 70 kg)
- Art der Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin)
- Anzahl Tage mit Standard-Antibiotikatherapie (separat für Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [11].

Die folgende Tabelle 4-2 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab herangezogen wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

⁸ Ribotyp 027, 014, 002, 001, 106 oder 020.

⁹ Ribotyp 027, 078 oder 244.

Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	Mortalität
Morbidität	Wiederauftreten der CDI
	Wiederauftreten der Diarrhö
	Globale Heilung ^a
	Klinische Heilung ^a
	Schmerz
	Fieber Fieber (UE) Erhöhte Körpertemperatur
	Hospitalisierungen Hospitalisierungen (ambulant) Re-Hospitalisierungen (stationär)
Lebensqualität	<i>In den MODIFY-Studien nicht erhoben</i>
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse UEs Schwere UEs SUEs Therapiebedingte UEs Therapiebedingte SUEs Therapieabbrüche wegen UEs
<p>a: Nicht patientenrelevanter Endpunkt, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend. CDI: Clostridium difficile Infektion; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Mortalität

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen. Dies wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Bezlotoxumab bestätigt [10].

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität als Anteil verstorbener Patienten bis Woche 12 dargestellt. Für eine Subpopulation der Patienten aus MODIFY II liegen darüber hinaus noch Daten zur Mortalität aus einer neunmonatigen Extensionsstudie vor. Diese werden im Dossier ergänzend dargestellt. Zudem erfolgt die Darstellung einer Analyse der Zeit bis zum Tod bis Woche 12.

Morbidität

Wiederauftreten der CDI

Zentrales Behandlungsziel im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab ist die Prävention der CDI-Rekurrenz, d.h. die Verhinderung des Wiederauftretens der CDI nach klinischer Heilung der ursprünglichen Episode [1]. Definiert wird das Wiederauftreten der CDI über das erneute Auftreten der Diarrhö bei gleichzeitigem positivem Stuhltest auf Clostridium difficile oder gleichzeitiger endoskopischer Diagnose von Pseudomembranen und wird meist innerhalb eines Zeitraums von 8 bis 12 Wochen nach Abheilen der ursprünglichen Episode beobachtet [7, 13]. Das Wiederauftreten der CDI kann hierbei entweder Folge eines Rezidivs sein, ausgelöst durch den CD-Stamm der initialen Episode, oder Folge einer Reinfektion mit einem neuen Stamm, beispielsweise durch nosokomiale Übertragung [7, 13].

Mit Fidaxomicin existiert zum jetzigen Zeitpunkt lediglich ein Wirkstoff im Erkrankungsbild der CDI, bei dem der G-BA eine frühe Nutzenbewertung vorgenommen hatte [14, 15]. Zu beachten ist hierbei, dass Fidaxomicin im Gegensatz zu Bezlotoxumab nicht zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden, sondern zur Behandlung der akuten Infektion zugelassen ist [16]. Dennoch lassen sich auch aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Fidaxomicin Rückschlüsse für die Bewertung des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ bei der Prävention rekurrenter CDI-Episoden ziehen.

Im genannten Verfahren hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bezüglich des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“¹⁰ kritisiert, dass die Auswertung nur auf Basis der als geheilt eingestuftten Patienten durchgeführt worden war. Dies führt wiederum dazu, dass das Intention-To-Treat(ITT)-Prinzip in einem Ausmaß verletzt wird, dass die Ergebnisse nicht mehr interpretierbar sind [17]. Für eine aussagekräftige Analyse des Wiederauftretens der CDI muss also dementsprechend sichergestellt sein, dass die Werte aller Patienten, und nicht nur die der geheilten Patienten, in die Analyse eingehen.

Im vorliegenden Nutzendossier wurde der Endpunkt als Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 ausgewertet. Für eine Subpopulation der Patienten in MODIFY II lagen zudem Ergebnisse für den Endpunkt aus einer neunmonatigen Extensionsstudie vor. Diese wurden ergänzend dargestellt. Zudem erfolgt die Darstellung einer Analyse der Zeit bis zum Wiederauftreten der CDI bis Woche 12.

¹⁰ Vom IQWiG dort als „Rückfall“ bezeichnet.

Ausschlaggebend für die Wertung eines Ereignisses als Wiederauftreten der CDI war im ersten Schritt das Auftreten einer Diarrhö, definiert als drei oder mehr ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden. Die Anzahl ungeformter Stuhlgänge pro Tag wurde hierbei durch den Patienten selbst mithilfe eines Stuhltagebuchs erfasst. Zusätzlich zur Diarrhö musste für das Wiederauftreten der CDI ein positiver Stuhltest auf toxische CDI vorliegen. Dieses zweite Kriterium wurde durch eine zum Zeitpunkt des Auftretens der Diarrhö gesammelte Stuhlprobe sichergestellt, die anschließend im Zentrallabor mittels eines anaeroben Stuhlkulturtests analysiert wurde.

In die Analyse des Endpunktes wurden alle Patienten aus der FAS-Population eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode (vgl. unten stehende Definition) vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die im vorgesehenen Zeitraum keine klinische Heilung erreicht hatten, waren für die Bewertung des Wiederauftretens der CDI nicht geeignet und wurden in der Hauptanalyse daher so gewertet, als ob sie keine CDI-Rekurrenz hätten. Die Rate der Patienten mit Wiederauftreten der CDI ergibt sich damit als Quotient aus Patienten mit CDI-Rekurrenz nach klinischer Heilung (R_j) und Gesamtzahl der Patienten in der FAS-Population (N) (vgl. auch Abbildung 4-1). Die Robustheit dieser Ersetzungsstrategie wurde in verschiedenen Sensitivitätsanalysen überprüft (vgl. Abbildung 4-1 und Abschnitt 4.2.5.4).

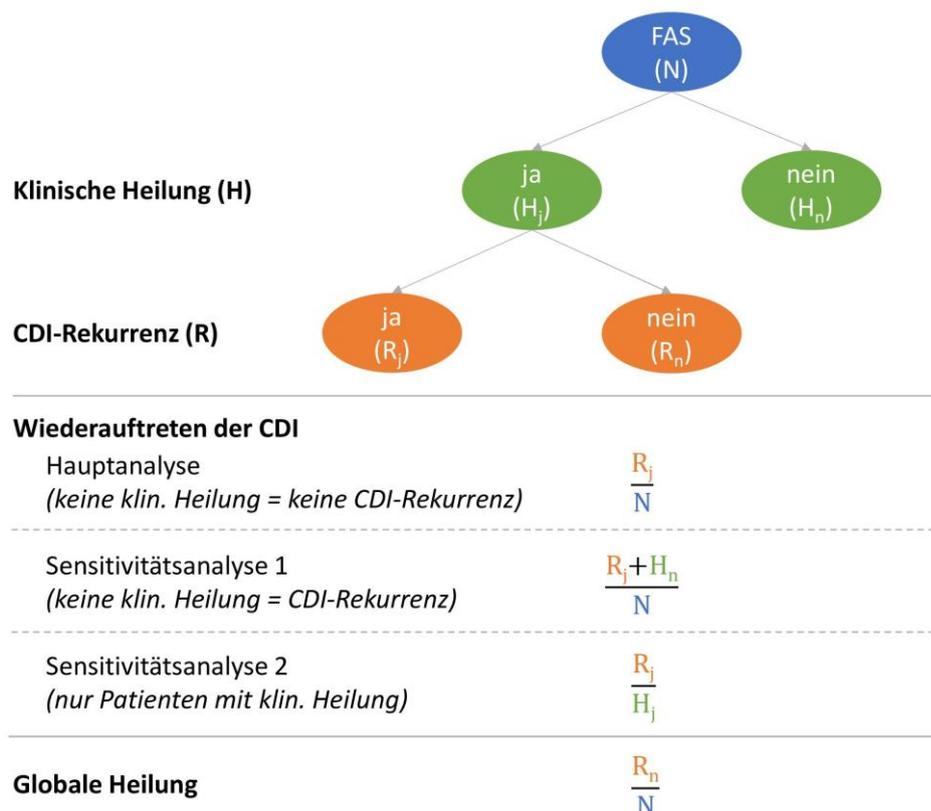


Abbildung 4-1: Bestimmung der Ansprechraten für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ (einschließlich Sensitivitätsanalysen)

CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set

Wiederauftreten der Diarrhö

Die Symptomatik der behandlungspflichtigen CDI setzt i. d. R. plötzlich mit wässrig-breiger Diarrhö ein [5, 18]. Die Stuhlfrequenz ist hierbei deutlich erhöht und kann in Extremfällen eine Anzahl von zehnmal pro Tag oder mehr erreichen [5]. Auch schon eine Frequenz von 3 oder mehr ungeformten Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden wird aber bereits als Diarrhö aufgefasst. Schwerer und lang andauernder Durchfall, wie er üblicherweise bei einer CD-assozierten Diarrhö auftritt, kann aufgrund des damit verbundenen Wasser- und Elektrolytverlusts zu schwerwiegenden Komplikationen bis hin zum Tod führen. Als eines der Kernsymptome der CDI ist die Diarrhö folglich als patientenrelevant anzusehen. Dies wurde auch durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab bestätigt [10].

Im Rahmen der MODIFY-Studien wurde die Diarrhö einerseits als Bestandteil des Endpunkts Wiederauftreten der CDI (siehe vorheriger Abschnitt), andererseits aber auch als eigenständiger Endpunkt erhoben. Als eigenständiger Endpunkt wird die Diarrhö in der vorliegenden Nutzenbewertung als Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der Diarrhö bis Woche 12 dargestellt. Für eine Subpopulation der Patienten in MODIFY II lagen zudem Ergebnisse zur Diarrhö aus einer neunmonatigen Extensionsstudie vor. Diese werden im Dossier ergänzend dargestellt. Zudem erfolgt die Darstellung einer Analyse der Zeit bis zum Wiederauftreten der Diarrhö bis Woche 12.

Das Wiederauftreten der Diarrhö war hierbei definiert als Auftreten von drei oder mehr ungeformten Stuhlgängen innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden und nach klinischer Heilung der initialen Episode. Die Erhebung und Auswertung des Wiederauftretens der Diarrhö war ansonsten analog zum Vorgehen bezüglich des Wiederauftretens der CDI gestaltet, mit der einzigen Ausnahme, dass kein positiver Stuhltest auf toxische CDI vorliegen musste.

Klinische Heilung

Mithilfe des Endpunkts „Klinische Heilung“ soll untersucht werden, ob die initiale CDI-Episode des Patienten innerhalb eines für die Standard-Antibiotikatherapie angemessenen Zeitraums ausgeheilt werden konnte. In der isolierten Auswertung ermöglicht der Endpunkt damit nur eine Aussage zur Wirksamkeit der Arzneimittel, die in der Behandlung der akuten Episode eingesetzt wurden. Da sich die Zulassung von Bezlotoxumab ausschließlich auf die Prävention von CDI-Rekurrenzen, d. h. zukünftiger CDI-Episoden, beschränkt und insbesondere die Behandlung der akuten Episode nicht miteinschließt [1], kann der Endpunkt „Klinische Heilung“ folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant angesehen werden. In der Liste der patientenrelevanten Endpunkte, die der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs genannt hatte, ist die klinische Heilung ebenfalls nicht enthalten [10].

Unabhängig davon liefert der Endpunkt „Klinische Heilung“ aber wichtige Informationen zur Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse zu Bezlotoxumab, insbesondere in Bezug auf die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Wiederauftreten der Diarrhö“. Dies ist dadurch

bedingt, dass Patienten für beide Endpunkte nur dann nicht als Therapieversager gewertet wurden, wenn neben der Abwesenheit einer neuen CDI-Episode bzw. eines neuen Durchfall-Ereignisses auch eine klinische Heilung der initialen Episode vorgelegen hatte. Deutliche Unterschiede in der Rate der Patienten mit klinischer Heilung könnten damit einen verzerrenden Effekt auf die Bewertung der beiden genannten Endpunkte haben, dessen Richtung und Ausmaß durch die gesonderte Analyse der klinischen Heilung einschätzbar wird. Zudem kann nur durch die Auswertung der klinischen Heilung festgestellt werden, dass die Anwendung von Bezlotoxumab keinen negativen Einfluss auf den Erfolg der Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der akuten Episode hat.

Der Endpunkt „Klinische Heilung“ wird im vorliegenden Dossier daher ergänzend dargestellt. Die Auswertung erfolgte als Anteil der Patienten mit klinischer Heilung nach Behandlung mit der Studienmedikation. Hierbei war klinische Heilung definiert als keine Diarrhö (≤ 2 ungeformte Stuhlgänge je 24 Stunden) innerhalb von zwei Tagen nach dem Ende der Behandlung mit Standard-Antibiotikatherapie mit einer Behandlungsdauer von 14 Tagen¹¹ oder weniger. Patienten, deren Behandlungsdauer 14 Tage überschritt, wurden für die Auswertung der klinischen Heilung als Therapieversager angesehen.

Zudem erfolgt die Darstellung einer Analyse der Zeit bis zur klinischen Heilung der initialen CDI-Episode.

Globale Heilung

Beim Endpunkt „Globale Heilung“ handelt es sich um eine kombinierte, sequenzielle Auswertung der beiden Endpunkte „Klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“. Patienten werden für diesen Endpunkt dann als Therapieerfolg gewertet, wenn bei ihnen einerseits eine klinische Heilung der initialen Episode erreicht und andererseits im auf die klinische Heilung folgenden Nachbeobachtungszeitraum kein Wiederauftreten der CDI beobachtet wurde (vgl. auch Abbildung 4-1). Damit kommt es letztlich in der globalen Heilung zu einer Vermischung der beiden Fragestellungen „Behandlung“ und „Prävention“, was zur Folge hat, dass der Endpunkt im Gesamten als nicht patientenrelevant im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab anzusehen ist.

Ähnlich wie aber bereits zuvor der Endpunkt „Klinische Heilung“ liefert die „Globale Heilung“ hilfreiche Zusatzinformationen zur Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse von Bezlotoxumab, speziell im Hinblick auf die Frage, ob die Behandlung der initialen Episode durch die Anwendung von Bezlotoxumab negativ beeinflusst wird.

Der Endpunkt „Globale Heilung“ wird daher im vorliegenden Dossier ebenfalls ergänzend dargestellt. Die Auswertung erfolgte als Anteil der Patienten mit globaler Heilung bis Woche 12.

¹¹ Die tatsächliche Behandlungsdauer konnte in besonderen Fällen auch 16 Kalendertage betragen (vgl. Tabelle 4-48).

Schmerz

Laut Beratungsgespräch vom 09.08.2017 sind patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei CDI, insbesondere Diarrhö, Schmerz und weitere Krankheitssymptome wie Fieber, als patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab anzusehen [10].

Die Erhebung des Endpunkts „Schmerz“ war im Studiendesign der MODIFY-Studien nicht prospektiv geplant. Um dennoch eine Aussage zu diesem Endpunkt zu treffen, wurden die folgenden CDI-assoziierten Schmerzereignisse auf Ebene der PTs zu einem Endpunkt zusammengefasst und entsprechend ausgewertet:

- Abdominale Beschwerden
- Abdominaler Druckschmerz
- Abdominalschmerz
- Dyspepsie
- Epigastrische Beschwerden
- Proktalgie
- Schmerzen Oberbauch
- Schmerzen Unterbauch
- Übelkeit

Dargestellt wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE „Schmerz“ bis Woche 4. Eine weitergehende Auswertung des Endpunkts „Schmerz“ über Woche 4 hinaus bis Woche 12 war nicht möglich, da UEs im Rahmen der MODIFY-Studien nur bis Woche 4 aufgezeichnet wurden (siehe auch unten stehender Abschnitt zur Erhebung der UEs).

Zudem erfolgt die Darstellung einer Analyse der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ bis Woche 4.

Fieber

Laut Beratungsgespräch vom 09.08.2017 sind patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei CDI, insbesondere Diarrhö, Schmerz und weitere Krankheitssymptome wie Fieber, als patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab anzusehen [10].

Die Erhebung des Endpunkts „Fieber“ war im Studiendesign der MODIFY-Studien nicht prospektiv geplant. Zwar sollte nach dem ursprünglichen Analyseplan der Anteil der Patienten analysiert werden, deren Temperatur sich ausgehend von erhöhter Temperatur ($\geq 38,4^\circ\text{C}$) zum Zeitpunkt der Baseline-Visite nach Tag 11 wieder reduziert hatte. Diese Analyse wurde jedoch letztlich nicht durchgeführt, da nur ein geringer Teil der Patienten

(<1%) zum Zeitpunkt der Baseline-Visite eine Temperatur $\geq 38,4^\circ\text{C}$ aufwies. Für das vorliegende Dossier wurde nun post hoc eine entsprechende Analyse des Anteils der Patienten mit erhöhter Temperatur ($\geq 38,4^\circ\text{C}$) bis Woche 12 durchgeführt.

Eine weitere Möglichkeit zur Bewertung des Endpunkts „Fieber“ stellt die Auswertung Fieber-assoziiierter UEs dar. Im vorliegenden Dossier wurden hierzu die folgenden UEs auf Ebene der PTs zu einem Endpunkt zusammengefasst:

- Fieber
- Fluktuation der Körpertemperatur
- Gefühl der Körpertemperaturänderung
- Hitzewallung
- Körpertemperatur erhöht
- Rückfallfieber
- Wärmegefühl

Ausgewertet wird der Endpunkt als Anteil der Patienten mit mindestens einem Fieber-assoziierten UE bis Woche 4. Eine weitergehende Auswertung der Fieber-assoziierten UEs über Woche 4 hinaus bis Woche 12 war nicht möglich, da UEs im Rahmen der MODIFY-Studien nur bis Woche 4 aufgezeichnet wurden (siehe auch unten stehender Abschnitt zur Erhebung der UE).

Zudem erfolgte eine Analyse der Zeit bis zur ersten Erhöhung der Körpertemperatur bis Woche 12 bzw. bis zum ersten UE „Fieber“ bis Woche 4.

Hospitalisierungen

Nach den allgemeinen Methoden des IQWiG wird als patientenrelevant verstanden, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [11]. Entsprechend ist die Auswertung von Hospitalisierung als patientenrelevantem Endpunkt im Sinne dieser Definition zu verstehen, da Patienten durch die Hospitalisierung in bedeutsamem Ausmaß an der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten behindert werden. Zudem werden Patienten in aller Regel nur dann stationär aufgenommen, wenn Krankheitssymptome von einem Ausmaß aufgetreten sind, die durch eine ambulante Behandlung nicht ausreichend versorgt werden können. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Hospitalisierungen“ wurde im Beratungsgespräch zu Bezlotoxumab darüber hinaus durch den G-BA bestätigt [10].

Die Auswertung der Hospitalisierungen als eigenständiger Endpunkt war im Rahmen der MODIFY-Studien nicht prospektiv geplant gewesen. Als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung während der Baseline-Visite sowie als Teil der SUE im weiteren Studienverlauf wurde der Hospitalisierungsstatus bzw. wurden die Hospitalisierungen dennoch erhoben. Unabhängig davon, ob der Patient zu Beginn der Studie stationär behandelt oder später hospitalisiert wurde, liegen für alle Hospitalisierungen Aufnahme- und Entlassdatum sowie die Entlassdiagnose vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden in Abhängigkeit vom Hospitalisierungsstatus zur Baseline-Visite (Randomisierungsstrata: ambulant vs. stationär) zwei getrennte Analysen der Hospitalisierungen vorgenommen. Einerseits wurde der Anteil der hospitalisierten Patienten bis Woche 12 bestimmt, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelt wurden. Andererseits wurde der Anteil der Patienten untersucht, die nach Entlassung aus der stationären Behandlung, in der sie sich zum Zeitpunkt der Baseline-Visite befunden hatten, re-hospitalisiert wurden. Für beide Analysen wurden ausschließlich CDI-assoziierte Hospitalisierungen berücksichtigt, wobei der Zusammenhang der stationären Aufnahme mit der Erkrankung anhand der Entlassdiagnose hergestellt wurde.

Die getrennte Auswertung der Hospitalisierungen in Abhängigkeit von den Randomisierungsstrata war notwendig, da eine gemeinsame Auswertung zwangsläufig zu einer Verzerrung des Endpunkts in einem der beiden Strata führen würde. Würde beispielsweise eine Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Hospitalisierung bis Woche 12 unabhängig vom Hospitalisierungsstatus zum Zeitpunkt der Baseline-Visite vorgenommen, dann müssten alle Patienten im Stratum der stationären Patienten als Responder gewertet werden, unabhängig davon, ob sie im nachfolgenden Studienverlauf stationär aufgenommen wurden oder nicht. Umgekehrt wäre auch eine gemeinsame Analyse denkbar, in der im Stratum der stationären Patienten nur (neue) Hospitalisierungen nach Entlassung aus der Baseline-Hospitalisierung gewertet werden. Dies hätte aber zur Folge, dass sich die effektive Nachbeobachtungszeit der Patienten für diesen Endpunkt – und damit auch die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung – zwischen den beiden Strata unterscheidet, so dass auch dieses Vorgehen zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen würde.

Neben der Analyse des Anteils der hospitalisierten bzw. re-hospitalisierten Patienten werden zudem die Ergebnisse einer Analyse der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung bzw. bis zur ersten Re-Hospitalisierung dargestellt.

Lebensqualität

Nach §3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Entsprechend ist die Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerFO anzusehen. Dies wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Bezlotoxumab bestätigt [10].

Die Erhebung von Daten zur Lebensqualität war jedoch kein Bestandteil des Studiendesigns der beiden für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien MODIFY I und II. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die Planung des Studiendesigns beider Studien in einen Zeitraum vor Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 fiel (beispielsweise erkennbar am Einreichungsdatum von MODIFY I im Studienregister clinicaltrials.gov [19]). Somit war der Stellenwert der Bewertung der Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung noch nicht bekannt.

Nebenwirkungen

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Üblicherweise erfolgt in der frühen Nutzenbewertung die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Nebenwirkungen über die unerwünschten Ereignisse, die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten sind. Diesem Vorgehen wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Generell ist hierbei zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden gleichzusetzen ist.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch zu Bezlotoxumab [10] werden im vorliegenden Nutzendossier UEs und SUEs sowohl als Gesamtraten als auch aufgeteilt nach SOC bzw. PT dargestellt. Eine Aufteilung der UE nach Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Graden [20], wie vom G-BA im Beratungsgespräch gewünscht [10], war leider nicht möglich, da die Klassifizierung nach CTCAE-Graden präspezifiziert sein muss und nicht post hoc durchgeführt werden kann. Stattdessen wurde die Intensität der UE in den vorgelegten Studien durch den Prüfarzt innerhalb der Kategorien mit mild, moderat und schwer bewertet. Im vorliegenden Dossier wird hiervon die Rate der UE schwerer Intensität dargestellt.

Da, wie oben erwähnt, der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem ursächlichen Zusammenhang gleichzusetzen ist, wurde neben der Gesamtrate der UE zudem noch die Rate der therapiebedingten UE ausgewertet. Hierbei handelt es sich um diejenigen UE, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zusammenhang zur Studienmedikation als wahrscheinlich anzusehen ist.

Als letztes Kriterium erfolgte schlussendlich auch eine Darstellung der Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE.

Grundsätzlich erfolgte die Auswertung der in diesem Abschnitt genannten Ereignisse als Anteil Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE, der Auswertungszeitpunkt (Woche 4 oder Woche 12) war je nach untersuchtem UE unterschiedlich. Dies liegt darin begründet ist, dass innerhalb der MODIFY-Studien ausschließlich SUE (und Todesfälle) bis Woche 12 aufgezeichnet wurden, während die Erfassung der übrigen UE nur bis Woche 4 durchgeführt wurde.

Im Einzelnen wurden die folgenden Analysen durchgeführt:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis Woche 4
- Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE bis Woche 12

- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE bis Woche 4
- Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE bis Woche 4
- Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten SUE bis Woche 12
- Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE bis Woche 4 vorzeitig abbrachen

Für eine Subpopulation der Patienten aus MODIFY II liegen darüber hinaus noch Daten zu SUE aus einer neunmonatigen Extensionsstudie vor. Diese werden im Dossier ergänzend dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse entsprechender Analysen der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 bzw. bis Woche 12 dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Auswertungspopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Die FAS-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die (1) eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten, bei denen (2) ein positiver Stuhltest auf toxische CDI vorlag und die (3) eine Standard-Antibiotikatherapie innerhalb des vorgeschriebenen Ein-Tages-Fensters vor oder nach Infusion der Studienmedikation erhalten hatten (letzte Dosierung der Standard-Antibiotikatherapie nicht früher als ein Tag vor der Infusion bzw. erste Dosierung nicht später als an Tag 2). Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen bei Auswertungen innerhalb der FAS-Population folgte der Zuordnung der Patienten während der Randomisierung.

Die FAS-Population wurde für die Analyse sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

All Patients as Treated (APaT)

Die APaT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung innerhalb der Behandlungsgruppen erfolgte hierbei entsprechend der Studienmedikation, die die Patienten tatsächlich erhalten hatten. Unterschiede zur Randomisierung ergaben sich hierbei aber nur für 3 von 1.412 Patienten in MODIFY I (1 Patient wurde auf Bezlotoxumab + Actoxumab randomisiert, erhielt aber Placebo; 2 Patienten wurden auf Bezlotoxumab randomisiert, erhielten aber Placebo) und für 1 Patienten in MODIFY I (dieser wurde auf Bezlotoxumab + Actoxumab randomisiert, erhielt aber nur Actoxumab, das in der Studie eigentlich nicht als Studienmedikation vorgesehen war).

Die APaT-Population wird für die Analyse sämtlicher Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Neunmonatige Extensionsphase in MODIFY II

Die Studie MODIFY II beinhaltet eine zusätzliche Extensionsphase, in der ein Teil der Patienten, die die 12-wöchige Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatten, über einen weiteren Zeitraum von 9 Monaten nachbeobachtet wurden. Vor Beginn der Extensionsphase erfolgte keine erneute Randomisierung und auch keine neue Anwendung der Studienmedikation.

Insgesamt sollten etwa 300 Patienten in die Extensionsphase aufgenommen werden (etwa 100 je Studienarm), tatsächlich haben 295 Patienten an der Extensionsphase teilgenommen. Die Auswertung der Ergebnisse in der Extensionsphase erfolgte ebenfalls auf Grundlage der FAS- bzw. der APaT-Population, wobei nur die Patienten aus den beiden Populationen eingeschlossen wurden, die auch tatsächlich an der Extensionsphase teilgenommen hatten.

Auswertungsmethoden

Die Ergebnisse der relevanten Studien werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen.

Bei den im Dossier aufgeführten Endpunkten handelt es sich ausschließlich um binäre Endpunkte. Diese wurden nach der Berechnungssystematik wie in Tabelle 4-3 dargestellt ausgewertet.

Tabelle 4-3: Berechnungssystematik bei binären Endpunkten

Fall	Gruppe A	Gruppe B	Berechnung
Anzahl an Patienten	Keine Patienten in einer der beiden Gruppen		Effektschätzer und Inferenzstatistiken werden nicht berechnet
Anzahl an Ereignissen	Keine Ereignisse in einer der beiden Gruppen		Peto-OR inklusive dazugehöriges KI (log Peto-OR)
	Kein Ereignis	Kein Ereignis	Effektschätzer und Inferenzstatistiken werden nicht berechnet
	100 %	100 %	RR und Peto-OR betragen 1 Es wird kein KI berechnet
Inzidenz	$\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in Gruppe A oder Gruppe B		Peto-OR inklusive dazugehöriges KI (log Peto-OR)
	In allen anderen Fällen		RR inklusive dazugehöriges KI (log RR)
KI: Konfidenzintervall; Peto-OR: Peto-Odds-Ratio; RR: Relatives Risiko			

- Enthält Gruppe A oder Gruppe B keine Patienten, so werden keine Effektschätzer und keine Inferenzstatistiken berechnet.
- Treten in einer der beiden Gruppen keine Ereignisse auf, so wird die Peto-Odds-Ratio (Peto-OR) inklusive des dazugehörigen Konfidenzintervalls berechnet. Die Berechnung des Konfidenzintervalls basiert auf Grundlage der $\log(\text{Peto-OR})$.
- Treten keine Ereignisse in Gruppe A und Gruppe B auf, so werden Effektschätzer und Inferenzstatistiken nicht berechnet.
- Entspricht die Anzahl an Ereignissen in Gruppe A und Gruppe B 100 Prozent, so beträgt der Effektschätzer 1 (RR und Peto-OR). In dieser Situation wird kein Konfidenzintervall berechnet.
- Bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Gruppe wurde die Peto-OR statt des RR angegeben. Die Berechnung des Konfidenzintervalls basiert auf Grundlage der $\log(\text{Peto-OR})$.
- In allen anderen Fällen wird das Relative Risiko (RR) inklusive des dazugehörigen Konfidenzintervalls berechnet. Die Berechnung des Konfidenzintervalls basiert auf Grundlage der $\log(\text{RR})$.

Zur Bestimmung des Therapieeffekts für Wirksamkeitsendpunkte (mit Ausnahme von Schmerz und Fieber) auf Grundlage des RR wird die stratifizierte Mantel-Haenszel-Methode verwendet. Die hierbei berücksichtigten Strata waren Studie (MODIFY I vs. MODIFY II), Art der Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (stationär vs. ambulant).¹² Zur Berechnung des RR über alle Strata wurde die Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Methode verwendet. Sofern die Berechnungssystematik (vgl. Tabelle 4-3) eine Berechnung der Peto-OR notwendig machte, erfolgte dies stratifiziert mit der Methode nach Peto. Die hierbei berücksichtigten Strata waren identisch zu denen, die in der Berechnung des RR berücksichtigt wurden.

P-Werte wurden mithilfe des Wald-Tests und auf Grundlage der $\log(\text{RR})$ oder $\log(\text{Peto-OR})$ und ihrem Standardfehler berechnet.

Die Berechnung der RD wiederum erfolgte nach der Methode von Miettinen und Nurminen für stratifizierte Daten [21] und unter Berücksichtigung der oben genannten Strata. Für die Analyse der RD wird kein p-Wert angegeben, da die Analyse ergänzend und nicht hypothesengetrieben ist.

Die Berechnung des Therapieeffekts für Sicherheitsendpunkte (einschließlich Schmerz und Fieber) erfolgte im Wesentlichen analog zur Berechnung des Therapieeffekts bei Wirksamkeitsendpunkten, jedoch mit dem Unterschied, dass die Berechnungen nicht

¹² Art der Standard-Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsstatus waren zudem Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

stratifiziert durchgeführt wurden. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit einem unbedingten exakten Test (CSZ-Methode nach [22]).

Zur Schätzung der Verteilung der Zeit bis zum ersten Auftreten des ersten Ereignisses in Ereigniszeitanalysen wurde die nicht parametrische Kaplan-Meier-Methode verwendet. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells stratifiziert nach Studie (MODIFY I vs. MODIFY II), Art der Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungstatus (stationär vs. ambulant). Der Wald-Test wird verwendet, um auf Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zu testen, wobei Bindungen mit der Methode nach Efron behandelt werden.

Die Darstellung der Ergebnisse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II erfolgt ausschließlich deskriptiv. Auf eine Berechnung von Effektschätzern wurde verzichtet, da aufgrund der Auswahl nur eines Teils der Patienten aus dem ursprünglichen Patientenkollektiv die ursprüngliche Randomisierung nicht mehr vollständig gegeben ist.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹³ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

¹³ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177–188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁴ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁵ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bei der Durchführung von Meta-Analysen sind zwei grundlegende Modelle zur statistischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu unterscheiden. Im üblicherweise angewandten Modell erfolgt die Meta-Analyse durch die statistische Zusammenfassung der bereits aggregierten Studiendaten der Einzelstudien; die Ergebnisse dieses Modells werden meist in Form von Forest-Plots dargestellt [11]. Hiervon zu unterscheiden ist die Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse), worunter die Auswertung von Daten auf Patientenebene im Rahmen eines allgemeinen statistischen Modells mit festen oder zufälligen Effekten verstanden wird, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht [11]. Von der Cochrane Collaboration werden IPD-Meta-Analysen als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen.¹⁶ Anders als in der „klassischen“ Meta-Analyse werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt; diese Art der Darstellung dient vornehmlich der Beurteilung der Varianz zwischen den Studien, die in der IPD-Meta-Analyse aber bereits als Effekt berücksichtigt ist. Um den formalen Vorgaben des G-BA Genüge zu tun, erfolgt dennoch im Rahmen dieses Dossiers eine Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien und der IPD-Meta-Analyse als Forest-Plot.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten die beiden Studien MODIFY I und MODIFY II zur Bewertung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab identifiziert werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.4). MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend

¹⁴ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243–296.

¹⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557–560.

¹⁶ Siehe Abschnitt 18.1.1 im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_18/18_1_1_what_is_an_ipd_review.htm)

identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Hauptunterschied zwischen den Studien war die Durchführung einer Interimsanalyse in MODIFY I nach Einschluss von ca. 40 % der geplanten Patienten, in deren Folge die Randomisierung in den Actoxumab-Arm entsprechend den präspezifizierten Kriterien eingestellt wurde. Im Rahmen von MODIFY II war die Untersuchung einer Behandlung ausschließlich mit Actoxumab von vornherein nicht geplant gewesen.

Für beide Studien stehen die Ergebnisse der Studien auf Patientenebene vollständig zur Verfügung. Die Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien erfolgt für das vorliegende Dossier daher als IPD-Meta-Analyse. Hierfür werden die Daten aus den MODIFY-Studien zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengeführt, auf dessen Grundlage die Effektschätzer, wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben, berechnet werden. Die Zusammenfassung der Daten beider Studien in einer IPD-Meta-Analyse war prospektiv geplant und wurde in dieser Form auch schon für die Zulassung von Bezlotoxumab durchgeführt.

Zur Berücksichtigung der Heterogenität zwischen den Studien wird für die Berechnung der Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte eine stratifizierte Analyse durchgeführt, in die die Studienzugehörigkeit (MODIFY I vs. MODIFY II) als zusätzliches Stratum eingeht. Eine zusätzliche Berechnung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z.B. I^2 , Cochran's Q) wird in der IPD-Meta-Analyse eigentlich nicht als sinnvoll angesehen.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit findet im Rahmen dieses Dokuments dennoch eine Einschätzung zur Heterogenität der Studien anhand von Cochran's Q statt. Hierbei wird bei einem p-Wert $>0,05$ von keiner bzw. höchstens geringfügiger Heterogenität der Studien ausgegangen, so dass das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wird hingegen von einem Hinweis auf Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall ist die Zusammenfassung der Ergebnisse in der IPD-Meta-Analyse ggf. nicht sinnvoll, es wird daher geprüft, ob sich aus den Ergebnissen der Einzelstudien eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergibt. Ist dies nicht der Fall, wird auch weiterhin bei der Bewertung des Zusatznutzens auf das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse abgestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen als sekundäre Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten

In der Meta-Analyse der beiden MODIFY-Studien wurden zur Überprüfung der Robustheit des primären Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz

Für die Hauptanalyse des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ wurden Patienten ohne klinische Heilung als nicht auswertbar angesehen. Bei der Auswertung des Endpunkts wurden sie daher so gewertet, als ob sie keine CDI-Rekurrenz hätten (Abbildung 4-1: Patienten mit Wiederauftreten der CDI = R_j/N). In dieser Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten ohne klinische Heilung hingegen so gewertet, als ob sie eine CDI-Rekurrenz hätten (Abbildung 4-1: Patienten mit Wiederauftreten der CDI = $(R_j+H_n)/N$).

- Nur Patienten mit klinischer Heilung

Für diese Sensitivitätsanalyse wurden nur diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen eine klinische Heilung der initialen Episode vorgelegen hatte. Patienten ohne klinische Heilung wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 4-1: Patienten mit Wiederauftreten der CDI = R_j/H_j).

- Propensity-Score-Analyse

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse zum Vergleich der Raten des Wiederauftretens der CDI zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt, die nach Neigung (Propensity) zum Erreichen der klinischen Heilung stratifiziert wurde. Diese Sensitivitätsanalyse war auch bereits in den Studienprotokollen von MODIFY I und II präspezifiziert.

Die Neigung zur klinischen Heilung wurde mithilfe eines multivariaten logistischen Regressionsmodells bestimmt, das die Wahrscheinlichkeit der klinischen Heilung anhand klinisch relevanter Baseline-Faktoren aller Patienten in der FAS-Population schätzt.

Die hierbei berücksichtigten Baseline-Faktoren waren:

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Gewicht (≤70 kg, >70 kg)
- Region (Nordamerika, andere Region als Nordamerika)

- Hospitalisierungsstatus (ambulant, stationär)
- Initiale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin)
- Vorgeschichte einer CDI innerhalb der letzten 6 Monate (ja, nein/unbekannt)
- Ribotyp 027 (ja, nein/unbekannt)
- Epidemischer CDI-Stamm (ja, nein/unbekannt)
- Schwere der CDI (Zar-Score ≥ 2 , Zar-Score < 2)
- Vorliegen einer Immunsuppression (ja, nein)
- Leberstörung (ja, nein/unbekannt)
- Nierenstörung (Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, Serumkreatinin $< 1,5$ mg/dl)
- Charlson-Score (< 3 , ≥ 3)
- Albumin-Spiegel (≤ 35 mg/dl, > 35 mg/dl)
- Endogener B-Antikörper ($\leq 1:1000$, $1:5000$, ≥ 25.000)
- Endogener A-Antikörper ($\leq 1:1000$, $1:5000$, ≥ 25.000)
- Anzahl Protokoll-definierter CDI-Risikofaktoren (keiner, ≥ 1)
- Studienprotokoll (MODIFY I, MODIFY II)

Patienten mit fehlenden Werten zu den oben genannten Faktoren (14 in der Bezlotoxumab-Gruppe, 22 in der Placebo-Gruppe) wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die übrigen Patienten wurden anhand des Propensity Scores in Tertile von ungefähr gleicher Größe wie folgt eingeteilt:

- Niedrig: 0,50 bis $< 0,76$
- Mittel: 0,76 bis $< 0,81$
- Hoch: 0,81 bis $< 0,89$

Die Berechnung der Effektschätzer der Propensity-Score-Analyse erfolgte im Wesentlichen wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben, jedoch mit dem Unterschied, dass für die Propensity-Score-Analyse eine Adjustierung nach der Neigung des Patienten zur klinischen Heilung anhand der hier gezeigten Tertile vorgenommen wurde.

Für die Endpunkte, in denen die klinische Heilung ein wesentlicher Bestandteil der Auswertung ist (Wiederauftreten der CDI, Globale Heilung, Klinische Heilung) wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste

Mit dieser Sensitivitätsanalyse sollte geprüft werden, ob die Länge des Zeitraums, innerhalb dessen die klinische Heilung erreicht sein musste, einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der betroffenen Endpunkte hat. Hierzu wurden alle

Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen unabhängig von der Dauer der Standard-Antibiotikatherapie eine klinische Heilung vorgelegen hatte.

Im Einzelnen werden also folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt:

Tabelle 4-4: Für das Nutzendossier durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Endpunkt	Sensitivitätsanalyse
Wiederauftreten der CDI	Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz Nur Patienten mit klinischer Heilung Propensity-Score-Analyse Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein muss
Globale Heilung	Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein muss
Klinische Heilung	Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein muss
CDI: Clostridium difficile Infektion	

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressions- oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [11]. Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-2).

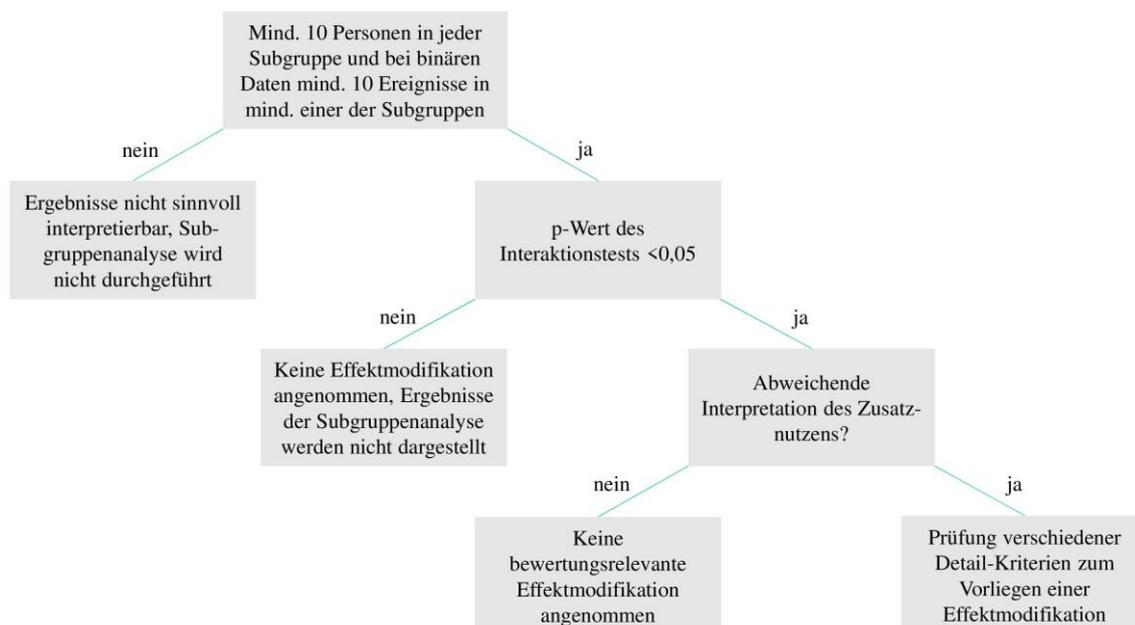


Abbildung 4-2: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mithilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Im vorliegenden Fall wird hierfür die Cochran's-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in

den Subgruppen eingeschlossen waren und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird der Interaktionstest daher nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [11]:

Tabelle 4-5: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das Methodenpapier 5.0 des IQWiG

	Bezlotoxumab		Placebo	
	Anzahl Patienten	Anzahl Events	Anzahl Patienten	Anzahl Events
Kategorie 1	n_1	e_1	n_2	e_2
Kategorie 2	n_3	e_3	n_4	e_4
e: Anzahl von Ereignissen n: Anzahl von Patienten				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ und $n_3 + n_4 \geq 10$.
- Zusätzlich gilt bei binären Subgruppen, dass in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein müssen: $e_1 + e_2 \geq 10$ oder $e_3 + e_4 \geq 10$.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$ ist, wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudienpopulation relevant, auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Dossier wird verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit und um eine vollständige Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen [23] dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistischer Beleg für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Dossier. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führen. So ist zum Beispiel bei den für dieses Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten 91 Testungen rein statistisch mit ca. 5 falsch positiven Belegen ($\alpha=0,05$) für eine Effektmodifikation zu rechnen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtstudienpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [24, 25]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des Nutzendossiers (siehe oben) werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre),
- Geschlecht (weiblich, männlich),
- Geografischer Region (WHO-Stratum A, anderes WHO-Stratum),¹⁷
- Krankheitsschwere (Zar-Score ≥2, Zar-Score <2)¹⁸

dargestellt.

Für alle Endpunkte werden zudem noch Subgruppenanalysen entsprechend dem Rezurrenzrisiko des Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Visite dargestellt. Unterschieden wird in der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko (entspricht der

¹⁷ Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung, ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit [12]. Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und niedriger Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland.

¹⁸ Zur Beschreibung des Zar-Scores siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3.

Zielpopulation von Bezlotoxumab, vgl. Abschnitt 4.2.1) und Patienten mit niedrigem Rezurrenzrisiko. Als Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko werden Patienten verstanden, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite mindestens einen der in der Fachinformation genannten Risikofaktoren erfüllten [1]. Patienten ohne Risikofaktor wurden der Gruppe der Patienten mit niedrigem Rezurrenzrisiko zugerechnet.

Schlussendlich werden die a priori definierten Subgruppen für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ präsentiert. Es handelt sich dabei um Subgruppenanalysen nach

- Land (USA, anderes Land),
- Hospitalisierungsstatus zur Baseline-Visite (stationär vs. ambulant),
- Ribotyp 027 (ja, nein),
- Epidemischem Stamm¹⁹ (ja, nein),
- Hypervirulentem Stamm²⁰ (ja, nein),
- Vorgeschichte mit CDI-Episoden innerhalb der vergangenen 6 Monate (ja, nein, unbekannt),
- Immunsuppression zur Baseline-Visite (ja, nein) und
- Standard-Antibiotikatherapie zur Baseline-Visite (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin).

Für weitere Endpunkte außer „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich²¹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

¹⁹ Ribotyp 027, 014, 002, 001, 106 oder 020.

²⁰ Ribotyp 027, 078 oder 244.

²¹ Glenn AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1–148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen²², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²⁵.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁶.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

²² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105–3124.

²³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897–900.

²⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279–301.

²⁵ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bezlotoxumab stehen Ergebnisse aus zwei direkt vergleichenden RCTs zur Verfügung. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde daher verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MODIFY I (MK-3415A-001, P001)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Bezlotoxumab Bezlotoxumab + Actoxumab Actoxumab Placebo
MODIFY II (MK-3415A-002, P002)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen + Extensionsphase: 9 Monate	Bezlotoxumab Bezlotoxumab + Actoxumab Placebo
MK-3415A-017	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Bezlotoxumab + Actoxumab Placebo
MK-3415A-018	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Actoxumab Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 01.02.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-3415A-017	A2 – Intervention nicht wie definiert
MK-3415A-018	A2 – Intervention nicht wie definiert

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

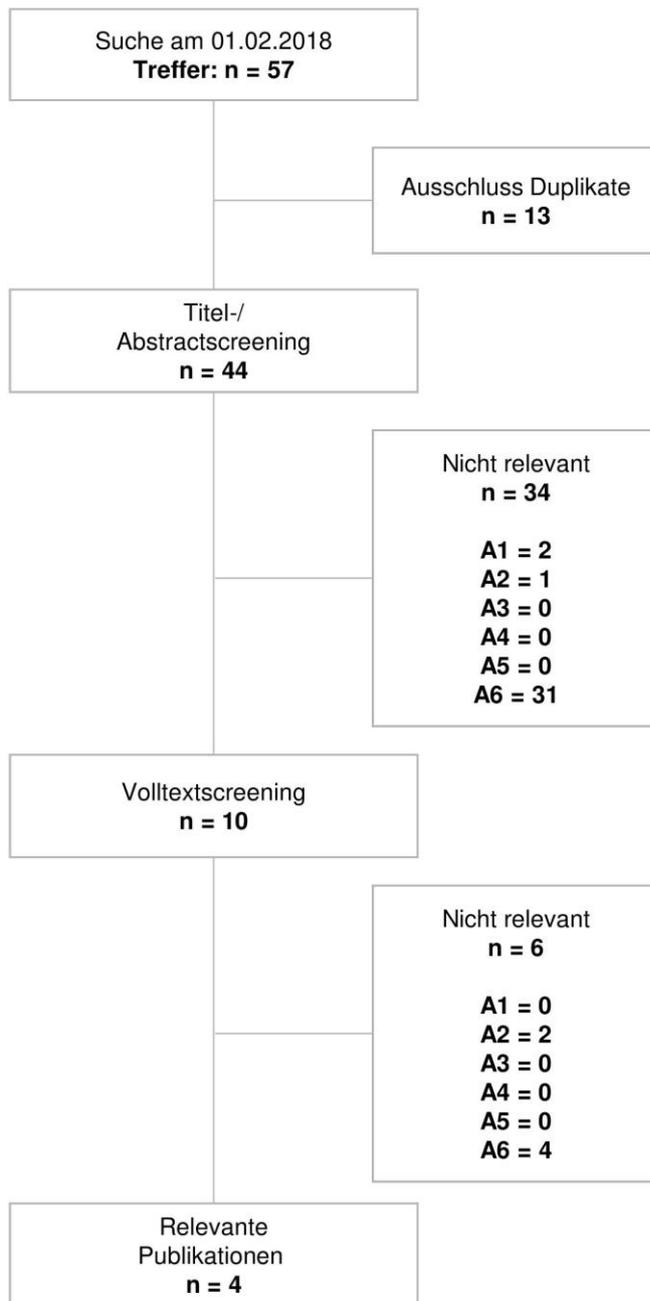


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MODIFY I	Clinicaltrials.gov: NCT01241552 [19] EU-CTR: 2011-004590-90 [26] WHO ICTRP: EUCTR2011-004590-90 [27], NCT01241552 [28] PharmNet.Bund: 2011-004590-90 [29]	ja	ja	abgeschlossen
MODIFY II	Clinicaltrials.gov: NCT01513239 [30] EU-CTR: 2011-004994-94 [31] WHO ICTRP: EUCTR2011-004994-94 [32], NCT01513239 [33] PharmNet.Bund: 2011-004994-94 [34]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>b: Der Registereintrag NCT01513239 konnte bei der Aktualisierungssuche am 01.02.2018 in WHO ICTRP nicht als eigenständiger Treffer identifiziert werden. Nach Nachfrage bei WHO ICTRP hat sich ergeben, dass der Eintrag als Untereintrag von EUCTR2011-004994-94 geführt wird. Insofern ist er indirekt also ebenfalls über die durchgeführte Studienregistersuche abgedeckt.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.02.2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MODIFY I	ja	ja	nein	ja ^d [35]	ja [19, 26-29]	ja [36-38]
MODIFY II	ja	ja	nein	ja ^d [39]	ja [30-34]	ja [36-38, 40]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Einschließlich der für dieses Dossier durchgeführten Post-hoc-Analysen</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MODIFY I	RCT, doppelblind, parallel, placebo- kontrolliert, adaptives Studiendesign	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI- Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Bezlotoxumab (N=403) Bezlotoxumab + Actoxumab (N=403) ^a Actoxumab (N=242) ^a Placebo (N=404)	12 Wochen	Vereinigte Staaten, Italien, Kanada, Spanien, Australien, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Belgien, Kolumbien, Neuseeland, Südafrika, Österreich, Brasilien, Mexiko 11/2011 – 12/2014	Wiederauftreten der CDI; Mortalität, Wiederauftreten der Diarrhö, Globale Heilung ^b , Klinische Heilung ^b , Schmerz ^c , Fieber ^c , Hospitalisierungen ^c , UEs
MODIFY II	RCT, doppelblind, parallel, placebo- kontrolliert	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI- Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Bezlotoxumab (N=407) Actoxumab + Bezlotoxumab (N=397) ^a Placebo (N=399)	12 Wochen	Vereinigte Staaten, Japan, Südkorea, Polen, Frankreich, Türkei, Argentinien, Tschechische Republik, Spanien, Taiwan, Deutschland, Russland, Kanada, Schweden, Finnland, Israel, Schweiz 02/2012 – 05/2015	Wiederauftreten der CDI; Mortalität, Wiederauftreten der Diarrhö, Globale Heilung ^b , Klinische Heilung ^b , Schmerz ^c , Fieber ^c , Hospitalisierungen ^c , UEs
<p>a: Therapiearm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, auf eine Darstellung wird im weiteren Verlauf verzichtet.</p> <p>b: Nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt lediglich ergänzend.</p> <p>c: Für das Nutzendossier post hoc ausgewerteter Endpunkt</p> <p>CDI: Clostridium difficile Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bezlotoxumab	Placebo
MODIFY I	10 mg/kg KG Bezlotoxumab in 0,9% Natriumchlorid-Lösung, einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie	0,9% Natriumchlorid-Lösung, einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie
MODIFY II	10 mg/kg KG Bezlotoxumab in 0,9% Natriumchlorid-Lösung, einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie	0,9% Natriumchlorid-Lösung, einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie
i. v.: intravenös, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, mg: Milligramm,		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Charakteristikum	Studie: MODIFY I	
	Bezlotoxumab N ^a = 386	Placebo N ^a = 395
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	201 (52,1)	196 (49,6)
≥ 65 Jahre	185 (47,9)	199 (50,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	157 (40,7)	172 (43,5)
Weiblich	229 (59,3)	223 (56,5)
Region^b		
WHO-Stratum A	355 (92,0)	363 (91,9)
Andere	31 (8,0)	32 (8,1)
Land, n (%)		
US	171 (44,3)	186 (47,1)
Ex-US	215 (55,7)	209 (52,9)
Schwere der CDI, n (%)		
Zar-Score ≥ 2	67 (17,4)	60 (15,2)
Zar-Score < 2	303 (78,5)	317 (80,3)
Unbekannt	16 (4,1)	18 (4,6)
Hospitalisierungsstatus, n (%)		
Stationär	257 (66,6)	261 (66,1)
Ambulant	129 (33,4)	134 (33,9)
Ribotyp 027, n (%)		
Ja	46 (11,9)	36 (9,1)
Nein	203 (52,6)	207 (52,4)
Unbekannt	137 (35,5)	152 (38,5)
Epidemischer Stamm^c, n (%)		
Ja	108 (28,0)	106 (26,8)
Nein	141 (36,5)	137 (34,7)
Unbekannt	137 (35,5)	152 (38,5)

Charakteristikum	Studie: MODIFY I	
	Bezlotoxumab N ^a = 386	Placebo N ^a = 395
Hypervirulenter Stamm^d, n (%)		
Ja	51 (13,2)	44 (11,1)
Nein	198 (51,3)	199 (50,4)
Unbekannt	137 (35,5)	152 (38,5)
Immunsupprimiert, n (%)		
Ja	87 (22,5)	92 (23,3)
Nein	299 (77,5)	303 (76,7)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	338 (87,6)	366 (92,7)
Andere	48 (12,4)	29 (7,3)
Vorgeschichte mit CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
Ja	103 (26,7)	109 (27,6)
Nein	282 (73,1)	284 (71,9)
Unbekannt	1 (0,3)	2 (0,5)
Anzahl CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
0	282 (73,1)	284 (71,9)
1	74 (19,2)	64 (16,2)
2	21 (5,4)	35 (8,9)
3	6 (1,6)	7 (1,8)
≥ 4	1 (0,3)	2 (0,5)
Unbekannt	2 (0,5)	3 (0,8)
Gewicht, n (%)		
≤ 70 kg	177 (45,9)	191 (48,4)
> 70 kg	209 (54,1)	204 (51,6)
Standard-Antibiotikatherapie / SoC, n (%)		
Metronidazol	190 (49,2)	192 (48,6)
Vancomycin	182 (47,2)	189 (47,8)
Fidaxomicin	14 (3,6)	14 (3,5)
<p>a: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>b: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA.</p> <p>c: Epidemischer Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 014, 002, 001, 106 und 020.</p> <p>d: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244.</p> <p>e: Patienten erhielten entweder Vancomycin oder Fidaxomicin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC.</p> <p>f: Patienten erhielten entweder Metronidazol oder Fidaxomicin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC.</p> <p>g: Patienten erhielten entweder Metronidazol oder Vancomycin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC.</p> <p>CDI: Clostridium difficile Infektion; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Charakteristikum	Studie: MODIFY II	
	Bezlotoxumab N ^a = 395	Placebo N ^a = 378
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	190 (48,1)	172 (45,5)
≥ 65 Jahre	205 (51,9)	206 (54,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	182 (46,1)	152 (40,2)
Weiblich	213 (53,9)	226 (59,8)
Region^b		
WHO-Stratum A	306 (77,5)	288 (76,2)
Andere	89 (22,5)	90 (23,8)
Land, n (%)		
US	136 (34,4)	131 (34,7)
Ex-US	259 (65,6)	247 (65,3)
Schwere der CDI, n (%)		
Zar-Score ≥ 2	55 (13,9)	65 (17,2)
Zar-Score < 2	326 (82,5)	296 (78,3)
Unbekannt	14 (3,5)	17 (4,5)
Hospitalisierungsstatus, n (%)		
Stationär	273 (69,1)	259 (68,5)
Ambulant	122 (30,9)	119 (31,5)
Ribotyp 027, n (%)		
Ja	43 (10,9)	64 (16,9)
Nein	194 (49,1)	177 (46,8)
Unbekannt	158 (40,0)	137 (36,2)
Epidemischer Stamm^c, n (%)		
Ja	102 (25,8)	127 (33,6)
Nein	135 (34,2)	114 (30,2)
Unbekannt	158 (40,0)	137 (36,2)
Hypervirulenter Stamm^d, n (%)		
Ja	51 (12,9)	71 (18,8)
Nein	186 (47,1)	170 (45,0)
Unbekannt	158 (40,0)	137 (36,2)
Immunsupprimiert, n (%)		
Ja	91 (23,0)	61 (16,1)
Nein	304 (77,0)	317 (83,9)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	311 (78,7)	309 (81,7)
Andere	84 (21,3)	69 (18,3)
Vorgeschichte mit CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
Ja	113 (28,6)	110 (29,1)
Nein	274 (69,4)	261 (69,0)
Unbekannt	8 (2,0)	7 (1,9)

Charakteristikum	Studie: MODIFY II	
	Bezlotoxumab N ^a = 395	Placebo N ^a = 378
Anzahl CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
0	274 (69,4)	261 (69,0)
1	73 (18,5)	71 (18,8)
2	31 (7,8)	28 (7,4)
3	4 (1,0)	11 (2,9)
≥ 4	5 (1,3)	0 (0,0)
Unbekannt	8 (2,0)	7 (1,9)
Gewicht, n (%)		
≤ 70 kg	217 (54,9)	210 (55,6)
> 70 kg	178 (45,1)	168 (44,4)
Standard-Antibiotikatherapie / SoC, n (%)		
Metronidazol	189 (47,8)	182 (48,1)
Vancomycin	190 (48,1)	184 (48,7)
Fidaxomicin	16 (4,1)	12 (3,2)
a: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)		
b: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA.		
c: Epidemischer Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 014, 002, 001, 106 und 020.		
d: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244.		
e: Patienten erhielten entweder Vancomycin oder Fidaxomicin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC.		
f: Patienten erhielten entweder Metronidazol oder Fidaxomicin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC.		
g: Patienten erhielten entweder Metronidazol oder Vancomycin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC.		
CDI: Clostridium difficile Infektion; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Charakteristikum	Studie: MODIFY I, MODIFY II	
	Bezlotoxumab N ^a = 781	Placebo N ^a = 773
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	391 (50,1)	368 (47,6)
≥ 65 Jahre	390 (49,9)	405 (52,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	339 (43,4)	324 (41,9)
Weiblich	442 (56,6)	449 (58,1)
Region^b		
WHO-Stratum A	661 (84,6)	651 (84,2)
Andere	120 (15,4)	122 (15,8)
Land, n (%)		
US	307 (39,3)	317 (41,0)
Ex-US	474 (60,7)	456 (59,0)

Charakteristikum	Studie: MODIFY I, MODIFY II	
	Bezlotoxumab N ^a = 781	Placebo N ^a = 773
Schwere der CDI, n (%)		
Zar-Score ≥ 2	122 (15,6)	125 (16,2)
Zar-Score < 2	629 (80,5)	613 (79,3)
Unbekannt	30 (3,8)	35 (4,5)
Hospitalisierungsstatus, n (%)		
Stationär	530 (67,9)	520 (67,3)
Ambulant	251 (32,1)	253 (32,7)
Ribotyp 027, n (%)		
Ja	89 (11,4)	100 (12,9)
Nein	397 (50,8)	384 (49,7)
Unbekannt	295 (37,8)	289 (37,4)
Epidemischer Stamm^c, n (%)		
Ja	210 (26,9)	233 (30,1)
Nein	276 (35,3)	251 (32,5)
Unbekannt	295 (37,8)	289 (37,4)
Hypervirulenter Stamm^d, n (%)		
Ja	102 (13,1)	115 (14,9)
Nein	384 (49,2)	369 (47,7)
Unbekannt	295 (37,8)	289 (37,4)
Immunsupprimiert, n (%)		
Ja	178 (22,8)	153 (19,8)
Nein	603 (77,2)	620 (80,2)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	649 (83,1)	675 (87,3)
Andere	132 (16,9)	98 (12,7)
Vorgeschichte mit CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
Ja	216 (27,7)	219 (28,3)
Nein	556 (71,2)	545 (70,5)
Unbekannt	9 (1,2)	9 (1,2)
Anzahl CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten, n (%)		
0	556 (71,2)	545 (70,5)
1	147 (18,8)	135 (17,5)
2	52 (6,7)	63 (8,2)
3	10 (1,3)	18 (2,3)
≥ 4	6 (0,8)	2 (0,3)
Unbekannt	10 (1,3)	10 (1,3)
Gewicht, n (%)		
≤ 70 kg	394 (50,4)	401 (51,9)
> 70 kg	387 (49,6)	372 (48,1)

Charakteristikum	Studie: MODIFY I, MODIFY II	
	Bezlotoxumab N ^a = 781	Placebo N ^a = 773
Standard-Antibiotikatherapie / SoC, n (%)		
Metronidazol	379 (48,5)	374 (48,4)
Vancomycin	372 (47,6)	373 (48,3)
Fidaxomicin	30 (3,8)	26 (3,4)
a: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) b: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA. c: Epidemischer Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 014, 002, 001, 106 und 020. d: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244. e: Patienten erhielten entweder Vancomycin oder Fidaxomicin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC. f: Patienten erhielten entweder Metronidazol oder Fidaxomicin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC. g: Patienten erhielten entweder Metronidazol oder Vancomycin als Standard-Antibiotikatherapie / SoC. CDI: Clostridium difficile Infektion; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei den für dieses Nutzendossier identifizierten relevanten Studien MODIFY I und MODIFY II handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit monoklonaler Antikörper gegen die CD-Toxine A (Actoxumab) und B (Bezlotoxumab) im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre), die eine orale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) zur Behandlung einer primären oder rekurrenten CDI-Episode erhalten.

MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Hauptunterschied zwischen den Studien war die Durchführung einer Interimsanalyse in MODIFY I nach Einschluss von ca. 40 % der geplanten Patientenzahl, in deren Folge die Randomisierung in den Actoxumab-Arm entsprechend den präspezifizierten Kriterien eingestellt wurde. Im Rahmen von MODIFY II war die Untersuchung einer Behandlung ausschließlich mit Actoxumab von vornherein nicht geplant gewesen. Da ausschließlich Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden zugelassen wurde, wird im weiteren Verlauf dieses Moduls auf eine gesonderte Darstellung des Actoxumab-Arms und des Bezlotoxumab+ Actoxumab-Arms verzichtet, so dass die genannten Unterschiede zwischen den Studien keine weitere Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung besitzen.

Die Ergebnisse der Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung. Die Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien erfolgt für das vorliegende Dossier als IPD-Meta-Analyse. Bei der weiteren Beschreibung in Modul 4 wird vor allem auf die Ergebnisse dieser IPD-Meta-Analyse fokussiert.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in den beiden MODIFY-Studien 2.655 Patienten randomisiert, davon 810 Patienten in den Bezlotoxumab-Arm, 803 Patienten in den Placebo-Arm und 1.042 Patienten in die nicht relevanten Behandlungsarme mit Bezlotoxumab + Actoxumab oder mit Actoxumab allein. Von den 810 Patienten im Bezlotoxumab-Arm erhielten 786 Patienten tatsächlich die Studieninfusion und wurden daher in die APaT-Population eingeschlossen; 781 Patienten erfüllten darüber hinaus die Kriterien zum Einschluss in die FAS-Population. Im Placebo-Arm waren es 781 Patienten in der APaT- und 773 Patienten in der FAS-Population.

Der Anteil der Patienten, die zu Beginn der Studie 65 Jahre oder älter waren, betrug 49,9 % im Bezlotoxumab-Arm und 52,4 % im Placebo-Arm. Jünger als 65 Jahre waren 50,1 % bzw. 47,6 % der Patienten. 56,6 % der Patienten im Bezlotoxumab- und 58,1 % im Placebo-Arm waren weibliche Patienten, 43,4 % bzw. 41,9 % waren männlich. Im Bezlotoxumab-Arm wurden 84,6 % der Patienten in Ländern behandelt, die dem WHO-Stratum A zuzurechnen sind (39,3 % in US-Zentren), im Placebo-Arm waren es 84,2 % (41,0 % in US-Zentren). Eine klinisch schwere CDI (Zar-Score ≥ 2) wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Visite bei 15,6 % der Patienten im Bezlotoxumab-Arm und bei 16,2 % der Patienten im Placebo-Arm diagnostiziert.

Laut Fachinformation von ZINPLAVA[®] ist Bezlotoxumab während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI anzuwenden [1]. Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, ist insbesondere die patientenindividuelle zulassungskonforme Anwendung von Vancomycin (125 bis 500 mg oral, viermal täglich), Fidaxomicin (200 mg oral, zweimal täglich) und Metronidazol (400 bis 500 mg oral, dreimal täglich) als Standard-Antibiotikatherapie im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab anzusehen. Die Anwendung von Vancomycin und Fidaxomicin kann hierbei durch die i. v. Gabe von Metronidazol (500 mg, dreimal täglich) ergänzt werden. Die hier genannten Dosierungen entsprechen vollständig den Angaben in den Fachinformationen von Vancomycin [41], Fidaxomicin [16] bzw. Metronidazol [42, 43].

Vancomycin als Standard-Antibiotikatherapie hatten in den MODIFY-Studien 47,6 % der Patienten im Bezlotoxumab-Arm und 48,3 % der Patienten im Placebo-Arm erhalten, während 48,5 % bzw. 48,4 % mit Metronidazol (oral) behandelt wurden. Mit Fidaxomicin schließlich wurden in den MODIFY-Studien 3,8 % der Patienten im Bezlotoxumab-Arm und 3,4 % der Patienten im Placebo-Arm behandelt.

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite befanden sich 67,9 % der Patienten im Bezlotoxumab-Arm und 67,3 % der Patienten im Placebo-Arm in stationärer Behandlung. Bei 32,1 % bzw. 32,7 % der Patienten fand die Behandlung hingegen ambulant statt.

Im Rahmen der Studien fand auch eine Bestimmung der Ribotypen statt, die in den Stuhlproben der Patienten enthalten waren.²⁷ Bei 11,4% der Patienten im Bezlotoxumab-Arm und bei 12,9% der Patienten im Placebo-Arm konnte hierbei der Ribotyp 027 identifiziert werden. Die Stuhlprobe von 26,9% (Bezlotoxumab) bzw. 30,1% (Placebo) der Patienten beinhaltete einen epidemischen CD-Stamm (Ribotyp 027, 014, 002, 001, 106, 020), 13,1% der Patienten im Bezlotoxumab- und 14,9% der Patienten im Placebo-Arm wurden hingegen positiv auf einen hypervirulenten CD-Stamm (Ribotyp 027, 078, 244) getestet. Keine Angaben zum Ribotyp lagen für 37,8% der Patienten unter Bezlotoxumab und für 37,4% der Patienten unter Placebo vor.

Von den Patienten in den MODIFY-Studien hatten 27,7% im Bezlotoxumab-Arm und 28,3% im Placebo-Arm innerhalb der vergangenen sechs Monate vor der Baseline-Visite mindestens eine CDI-Episode erlebt. Im Einzelnen waren bei 18,8% der Patienten im Bezlotoxumab-Arm eine Episode, bei 6,7% zwei Episoden, bei 1,3% drei Episoden und bei 0,8% vier oder mehr Episoden aufgetreten. Keine Information zur Anzahl der CDI-Episoden innerhalb der vergangenen sechs Monate lag für 1,3% der Patienten im Bezlotoxumab-Arm vor. Im Placebo-Arm waren es hingegen 17,5% mit einer Episode, 8,2% mit zwei Episoden, 2,3% mit drei Episoden und 0,3% mit vier oder mehr Episoden. Keine Information lag bei 1,3% der Patienten im Placebo-Arm vor.

Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite immunsupprimiert waren, betrug unter Bezlotoxumab 22,8% und unter Placebo 19,8%. 83,1% (Bezlotoxumab) bzw. 87,3% (Placebo) der Patienten in den Studien hatten weiße Hautfarbe, 16,9% bzw. 12,7% der Patienten hatten eine andere Hautfarbe als weiß. Der Anteil der Patienten schließlich mit einem Gewicht von >70kg betrug 49,6% im Bezlotoxumab- und 48,1% im Placebo-Arm. 50,4% bzw. 51,9% der Patienten hatten ein Gewicht von ≤70kg.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale. Ebenso konnten auch zwischen den beiden für die IPD-Meta-Analyse herangezogenen Studien MODIFY I (siehe Tabelle 4-12) und MODIFY II (siehe Tabelle 4-13) keine Unterschiede bezüglich der Patientenmerkmale beobachtet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Ausprägung in die beiden Behandlungsgruppen oder durch unterschiedliche Aufnahme von Patienten in die beiden Studien kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Von den insgesamt 1.554 Patienten der FAS-Population im Bezlotoxumab- oder Placebo-Arm wiesen zum Zeitpunkt der Baseline-Visite 1.175 (76%) mindestens einen der in der

²⁷ Die einzelnen Gruppen der Ribotypen überdecken sich zum Teil deutlich, so dass die Anteile der Patienten in den Gruppen nicht aufaddiert werden sollten.

Fachinformation genannten Faktoren für ein hohes Rezurrenzrisiko²⁸ auf. Letztlich gibt die Fachinformation aber nur die wichtigsten und nicht alle möglichen Faktoren für ein hohes Rezurrenzrisiko wieder [1]. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass bei noch weiteren Patienten in der Studie ein hohes Rezurrenzrisiko vorliegt.

Aufgrund dessen und weil auch die Subgruppenanalysen nach Rezurrenzrisiko keine Hinweise auf deutlich abweichende Effekte ergeben haben (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2.1), wird das Kriterium, dass 80% der Patienten in der Studie den Einschlusskriterien entsprechen mussten, als erfüllt angesehen. Dementsprechend erfolgt auch die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab in diesem Dossier auf Grundlage der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation.

Zur formalen Vollständigkeit und um einer vollständigen Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA nicht entgegenzustehen, wurden für die Hochrisikopatienten die Baseline-Charakteristika [44], die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subpopulation [45, 46], die Auflistung einzelner UEs entsprechend dem PT und der SOC [47], der sie zugeordnet werden, und die Ergebnisse aus den entsprechenden Subgruppenanalysen [45, 46] als Quelle beigelegt. Die jeweils zur Berechnung verwendete Methodik entspricht vollständig der Methodik für die Gesamtstudienpopulation.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

²⁸ Für eine detaillierte Darstellung der Risikofaktoren siehe Abschnitt 4.2.1.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in beiden Studien adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei den Studien MODIFY I und II handelt es sich um doppelblinde Studien, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien MODIFY I und MODIFY II ist somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität									
	Mortalität	Wiederauftreten der CDI	Wiederauftreten der Diarrhö	Globale Heilung ^a	Klinische Heilung ^a	Schmerz	Fieber ^b	Hospitalisierungen ^c	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse ^d
MODIFY I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
MODIFY II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

a: Nicht patientenrelevanter Endpunkt, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend.
b: Fieber (UE), erhöhte Körpertemperatur
c: Hospitalisierungen (ambulant), Re-Hospitalisierungen (stationär)
d: UEs, SUEs, therapiebedingte UEs, therapiebedingte SUEs, Therapieabbrüche wegen UEs
CDI: Clostridium difficile Infektion, SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UEs: Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	Anzahl verstorbener Patienten bis Woche 12 (einschließlich Patienten, die vor ihrem Tod die Studienteilnahme abgebrochen hatten) Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der APaT-Population.
MODIFY II	Anzahl verstorbener Patienten bis Woche 12 (einschließlich Patienten, die vor ihrem Tod die Studienteilnahme abgebrochen hatten) Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der der APaT-Population.
APaT: All Patients as Treated	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Tod	390	30 (7,7)	400	26 (6,5)	1,18 [0,71; 1,94]	0,524	1,15 [-2,42; 4,94]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 waren 30 Patienten (7,7%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und 26 Patienten (6,5%) im Placebo-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,18 (95%-KI: [0,71; 1,94]) sowie einer absoluten RD von 1,2%-P. (95 %-KI: [-2,4; 4,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,524$).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Tod	396	24 (6,1)	381	33 (8,7)	0,70 [0,42; 1,15]	0,154	-2,65 [-6,53; 1,02]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 waren 24 Patienten (6,1%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und 33 Patienten (8,7%) im Placebo-Arm

verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 0,70 (95 %-KI: [0,42; 1,15]) sowie einer absoluten RD von -2,7 %-P. (95 %-KI: [-6,5; 1,0]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,154$).

Ergebnisse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II

Die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus MODIFY II, die an der neunmonatigen Extensionsphase teilgenommen haben, sind in Tabelle 4-21 dargestellt. Insgesamt waren 12 Monate nach Studienbeginn (3 Monate Beobachtung in der Hauptstudie und 9 Monate in der Extensionsphase) 5 Patienten (5,0 %) im Bezlotoxumab-Arm und 2 Patienten (2,4 %) im Placebo-Arm verstorben.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, neunmonatige Extensionsphase)

	Studie: MODIFY II ^a	
	Bezlotoxumab N ^b = 100	Placebo N ^b = 83
Todesfall, n (%)		
Ja	5 (5,0)	2 (2,4)
Nein	95 (95,0)	81 (97,6)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)		
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT), Extensionskohorte		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Das Ergebnis

dieses Heterogenitätstests ($p=0,150$) liegt über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in folgender Abbildung 4-4 dargestellt.

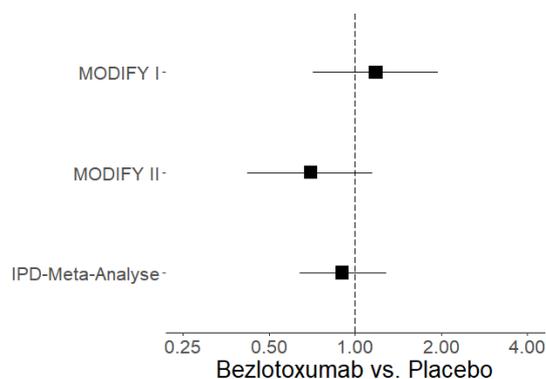


Abbildung 4-4: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Tod	786	54 (6,9)	781	59 (7,6)	0,90 [0,64; 1,28]	0,573	-0,73 [-3,33; 1,86]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 waren 54 Patienten (6,9%) im Bezlotoxumab-Arm und 59 Patienten (7,6%) im Placebo-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 0,90 (95 %-KI: [0,64; 1,28]) sowie einer absoluten RD von $-0,7\%$ -P. (95 %-KI: [-3,3; 1,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,573$).

Nebenanalysen

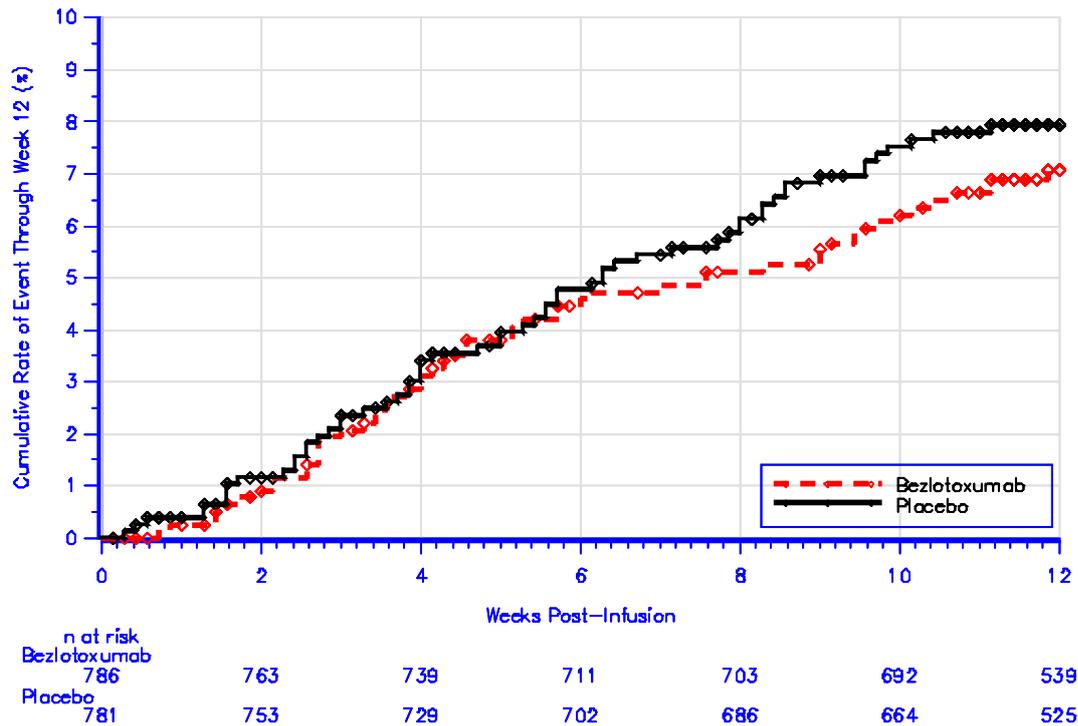
Ereigniszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zum Tod ist in der folgenden Abbildung 4-5 dargestellt. Das Hazard Ratio (HR) zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 0,89 (95 %-KI: [0,61; 1,29]; $p=0,529$) und war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-23). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-23: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen n (%) [95 %-KI]	Not reached [-; -]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen n (%) [95 %-KI]	Not reached [-; -]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Tod	786	54 (6,9)	Not reached [-; -]	781	59 (7,6)	Not reached [-; -]	0,89 [0,61; 1,29]	0,529

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotiktherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-5: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni et al. 2016, Fehér et al. 2017, Khanafer et al. 2015, Sabau et al. 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.2 Wiederauftreten der CDI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Wiederauftreten der CDI“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p>Anteil der Patienten, bei denen nach klinischer Heilung der initialen Episode bis Woche 12 eine neue CDI-Episode aufgetreten ist.</p> <p>Wiederauftreten der CDI war definiert als das Auftreten einer Diarrhö (d. h. von drei oder mehr ungeformten Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden) in Verbindung mit einem positiven Stuhltest auf toxische CDI. Die Erhebung der Anzahl ungeformter Stuhlgänge wurde durch den Patienten selbst in Form eines Stuhltagebuchs durchgeführt, für den positiven Stuhlkulturtest wurde eine zum Beginn der Diarrhö-Episode gesammelte Stuhlprobe im Zentrallabor mithilfe eines anaeroben Stuhlkulturtests auf toxische CD-Keime untersucht.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population. Es wurden alle Patienten dieser Population in die Analyse eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode (vgl. Tabelle 4-48) vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die im vorgesehenen Zeitraum keine klinische Heilung erreicht hatten, waren für den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ nicht bewertbar und wurden in der Hauptanalyse daher so gewertet, als ob sie keine CDI-Rekurrenz hätten.</p>
MODIFY II	<p>Anteil der Patienten, bei denen nach klinischer Heilung der initialen Episode bis Woche 12 eine neue CDI-Episode aufgetreten ist.</p> <p>Wiederauftreten der CDI war definiert als das Auftreten einer Diarrhö (d. h. von drei oder mehr ungeformten Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden) in Verbindung mit einem positiven Stuhltest auf toxische CDI. Die Erhebung der Anzahl ungeformter Stuhlgänge wurde durch den Patienten selbst in Form eines Stuhltagebuchs durchgeführt, für den positiven Stuhlkulturtest wurde eine zum Beginn der Diarrhö-Episode gesammelte Stuhlprobe im Zentrallabor mithilfe eines anaeroben Stuhlkulturtests auf toxische CD-Keime untersucht.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population. Es wurden alle Patienten dieser Population in die Analyse eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode (vgl. Tabelle 4-48) vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die im vorgesehenen Zeitraum keine klinische Heilung erreicht hatten, waren für den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ nicht bewertbar und wurden in der Hauptanalyse daher so gewertet, als ob sie keine CDI-Rekurrenz hätten.</p>
CD: Clostridium difficile; CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	386	67 (17,4)	395	109 (27,6)	0,63 [0,48; 0,83]	< 0,001	-10,13 [-15,94; -4,31]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Mietinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 kam es in der Studie MODIFY I bei 67 Patienten (17,4 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 109 Patienten (27,6 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der CDI. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 37 % (RR: 0,63; 95 %-KI: [0,48; 0,83]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 10,1 %-P. (95 %-KI: [-15,9; -4,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	395	62 (15,7)	378	97 (25,7)	0,62 [0,46; 0,81]	< 0,001	-9,86 [-15,50; -4,25]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 kam es in der Studie MODIFY II bei 62 Patienten (15,7 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 97 Patienten (25,7 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der CDI. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 38 % (RR: 0,62; 95 %-KI: [0,46; 0,81]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 9,9 %-P. (95 %-KI: [-15,5; -4,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Ergebnisse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II

Die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus MODIFY II, die an der neunmonatigen Extensionsphase teilgenommen haben, sind in Tabelle 4-28 dargestellt. Insgesamt kam es innerhalb von 12 Monaten nach Studienbeginn (3 Monate Beobachtung in der Hauptstudie und 9 Monate in der Extensionsphase) bei 16 Patienten (16,2 %) im Bezlotoxumab-Arm und 35 Patienten (42,7 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der CDI. Die Ergebnisse der Extensionsphase zeigen damit, dass Bezlotoxumab nicht etwa nur eine kurzfristige Verzögerung des Wiederauftretens der CDI zur Folge hat, sondern dass vielmehr eine dauerhafte Verringerung des Risikos einer CDI-Rekurrenz erreicht wird.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, neunmonatige Extensionsphase)

	Studie: MODIFY II ^a	
	Bezlotoxumab N ^b = 99	Placebo N ^b = 82
Wiederauftreten der CDI, n (%)		
Ja	16 (16,2)	35 (42,7)
Nein	83 (83,8)	47 (57,3)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS), Extensionskohorte		
CDI: Clostridium difficile Infektion		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests ($p=0,937$) liegt über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in folgender Abbildung 4-6 dargestellt.

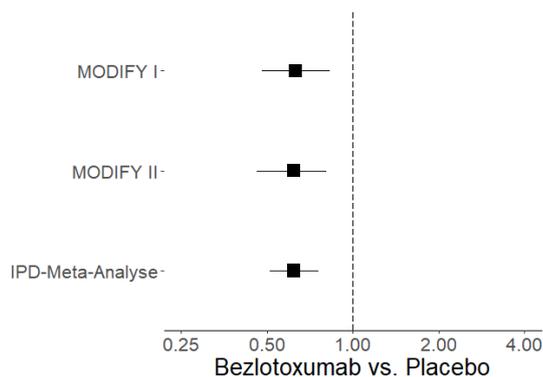


Abbildung 4-6: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	781	129 (16,5)	773	206 (26,6)	0,62 [0,51; 0,76]	< 0,001	-10,00 [-14,04; -5,96]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 kam es bei 129 Patienten (16,5%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 206 Patienten (26,6%) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der CDI. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 38% (RR: 0,62; 95%-KI: [0,51; 0,76]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 10,0%-P. (95%-KI: [-14,0; -6,0]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Nebenanalysen

Ereigniszeitanalyse

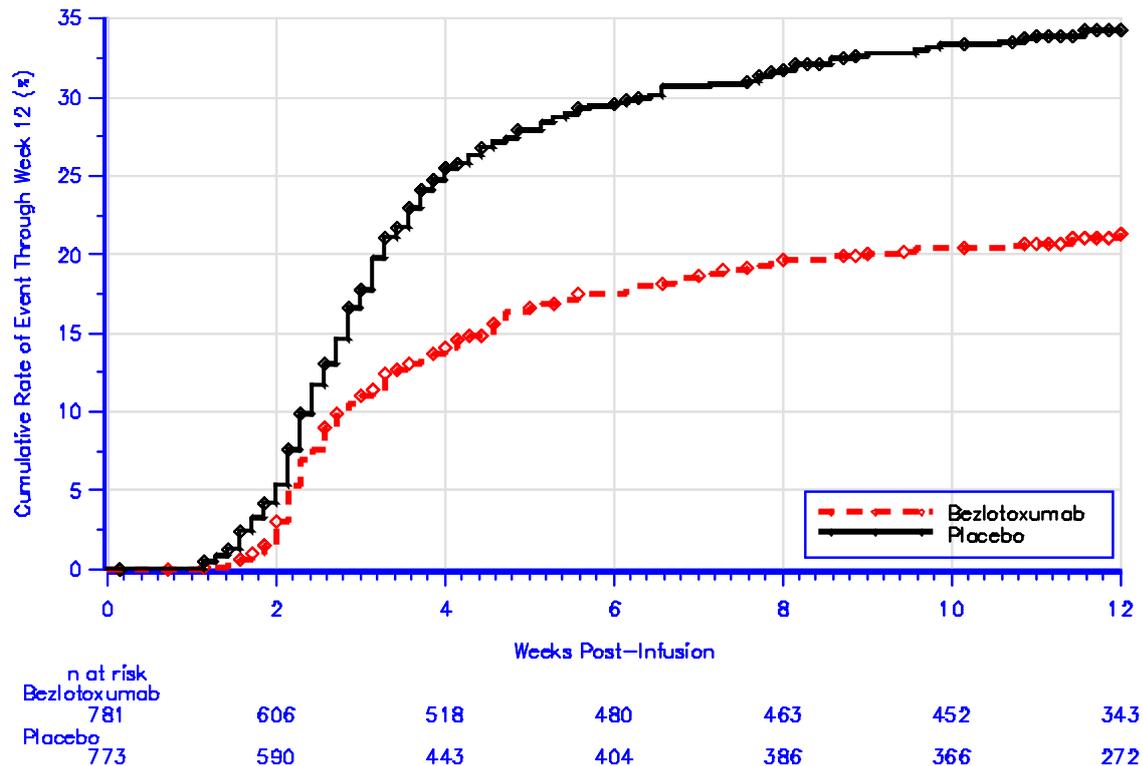
Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI ist in der folgenden Abbildung 4-7 dargestellt. Es ist zu sehen, dass sich die Kurve der Bezlotoxumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe sehr früh trennen und auch im

weiteren Studienverlauf bis Woche 12 getrennt bleiben. Ähnlich wie bereits in der Analyse der naiven Raten zeigte sich auch in der Ereigniszeitanalyse eine deutliche Abnahme des relativen Risikos um 43 % (HR: 0,57 (95 %-KI: [0,46; 0,72]; $p < 0,001$); der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-30). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-30: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Wiederauftreten der CDI	781	129 (16,5)	Not reached [-; -]	773	206 (26,6)	Not reached [-; -]	0,57 [0,46; 0,72]	< 0,001

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-7: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der FAS-Population. CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set; IPD: Individuelle Patientendaten

Sensitivitätsanalysen

Die Robustheit der Analyse des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ wurde mithilfe von insgesamt vier Sensitivitätsanalysen getestet (vgl. Abschnitt 4.2.5.4 und Abbildung 4-1):

- Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz
- Nur Patienten mit klinischer Heilung
- Propensity-Score-Analyse
- Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein muss

Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz

Für die erste Sensitivitätsanalyse „Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz“ wurden Patienten, bei denen im vorgesehenen Zeitraum keine klinische Heilung erreicht worden war – und die infolgedessen für die Hauptanalyse als nicht auswertbar betrachtet wurden –, so gewertet, als ob sie eine CDI-Rekurrenz hätten (in Abbildung 4-1: $\frac{R_j+H_n}{N}$; Ergebnisse siehe

Tabelle 4-31). Ähnlich wie in der Hauptanalyse ergab sich auch für diese Auswertung ein deutlicher Vorteil durch die Behandlung mit Bezlotoxumab (RR: 0,79; (95 %-KI: [0,70; 0,89]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	781	285 (36,5)	773	358 (46,3)	0,79 [0,70; 0,89]	< 0,001	-9,70 [-14,54; -4,81]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Nur Patienten mit klinischer Heilung

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse („Nur Patienten mit klinischer Heilung“) wurden nur diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen eine klinische Heilung vorgelegen hatte (in Abbildung 4-1: $\frac{R_j}{H_j}$; Ergebnisse siehe Tabelle 4-32). Auch hier ergab sich ein zur Hauptanalyse konsistenter Effekt, wobei der beobachtete Effekt in der Sensitivitätsanalyse (RR: 0,63; 95 %-KI: [0,52; 0,76]; $p < 0,001$) ähnlich stark ausgeprägt war wie in der Hauptanalyse.

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Nur Patienten mit klinischer Heilung (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	625	129 (20,6)	621	206 (33,2)	0,63 [0,52; 0,76]	< 0,001	-12,23 [-17,07; -7,36]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Propensity-Score-Analyse

Ein alternativer Ansatz zur Bestimmung des Einflusses der klinischen Heilung auf die Auswertung des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ ist die Durchführung einer Propensity-Score-Analyse. In der Propensity-Score-Analyse erfolgt die Auswertung der Ergebnisse der Patienten, stratifiziert nach Neigung (Propensity) zum Erreichen der klinischen Heilung (detaillierte Beschreibung der Methodik in Abschnitt 4.2.5.4, Ergebnisse in Tabelle 4-33).

In dieser Propensity-Score-Analyse wurde ähnlich wie in der Hauptanalyse eine deutliche Abnahme des relativen Risikos des Wiederauftretens der CDI unter Bezlotoxumab und im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet (RR: 0,64; 95 %-KI: [0,53; 0,79]; $p < 0,001$). Damit ist auch das Ergebnis der Propensity-Score-Analyse konsistent zur Hauptanalyse.

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Propensity-Score-Analyse

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	761	128 (16,8)	744	198 (26,6)	0,64 [0,53; 0,79]	< 0,001	-9,36 [-13,51; -5,21]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Wahrscheinlichkeit des Erreichens von klinischer Heilung (niedrig vs. mittel vs. hoch) und bestimmt mithilfe eines multiplen logistischen Regressionsmodells
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Mietinen und Nurminen, stratifiziert nach Wahrscheinlichkeit des Erreichens von klinischer Heilung (niedrig vs. mittel vs. hoch) bestimmt mithilfe eines multiplen logistischen Regressionsmodells
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall

Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste

Zur Überprüfung des Einflusses der Länge des Zeitraums, innerhalb dessen klinische Heilung erreicht sein musste, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Dauer der Standard-Antibiotikatherapie – anders als in der Hauptanalyse – kein Kriterium zur Bestimmung des Vorliegens einer klinischen Heilung war (siehe Tabelle 4-34). Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse war vollständig konsistent zur Hauptanalyse (RR: 0,62; 95 %-KI: [0,51; 0,75]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI (Variation des maximalen Zeitraums)	781	134 (17,2)	773	216 (27,9)	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,001	-10,65 [-14,76; -6,55]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
Entsprechend der ausgeweiteten Definition der Standard-Antibiotikatherapie / SoC wurden Patienten mit überwundener Diarrhö für den Endpunkt "Klinische Heilung" auch dann nicht als Therapieversager angesehen, wenn sie die Antibiotikatherapie über einen Zeitraum von mehr als 16 Kalendertagen (14-tägiges Behandlungsregime) erhalten hatten
CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.3 Wiederauftreten der Diarrhö – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Wiederauftreten der Diarrhö“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p>Anteil der Patienten, bei denen nach klinischer Heilung der initialen Episode bis Woche 12 eine neue Diarrhö-Episode aufgetreten ist.</p> <p>Wiederauftreten der Diarrhö war definiert durch das Auftreten von drei oder mehr ungeformten Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden. Im Unterschied zum Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ (siehe Tabelle 4-24) wurden hierbei alle Durchfallereignisse als Endpunktereignis gewertet, unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen eines positiven Stuhltests auf toxische CDI. Die Erhebung der Anzahl ungeformter Stuhlgänge wurde durch den Patienten selbst in Form eines Stuhltagebuchs durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population. Es wurden alle Patienten dieser Population in die Analyse eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode (vgl. Tabelle 4-48) vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die im vorgesehenen Zeitraum keine klinische Heilung erreicht hatten, waren für den Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ nicht bewertbar und wurden in der Hauptanalyse daher so gewertet, als ob sie keine Diarrhö-Rekurrenz hatten.</p>
MODIFY II	<p>Anteil der Patienten, bei denen nach klinischer Heilung der initialen Episode bis Woche 12 eine neue Diarrhö-Episode aufgetreten ist.</p> <p>Wiederauftreten der Diarrhö war definiert durch das Auftreten von drei oder mehr ungeformten Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden. Im Unterschied zum Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ (siehe Tabelle 4-24) wurden hierbei alle Durchfallereignisse als Endpunktereignis gewertet, unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen eines positiven Stuhltests auf toxische CDI. Die Erhebung der Anzahl ungeformter Stuhlgänge wurde durch den Patienten selbst in Form eines Stuhltagebuchs durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population. Es wurden alle Patienten dieser Population in die Analyse eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode (vgl. Tabelle 4-48) vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die im vorgesehenen Zeitraum keine klinische Heilung erreicht hatten, waren für den Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ nicht bewertbar und wurden in der Hauptanalyse daher so gewertet, als ob sie keine Diarrhö-Rekurrenz hatten.</p>
CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der Diarrhö	386	109 (28,2)	395	163 (41,3)	0,69 [0,56; 0,84]	< 0,001	-12,89 [-19,41; -6,26]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Mietinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 kam es in der Studie MODIFY I bei 109 Patienten (28,2 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 163 Patienten (41,3 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der Diarrhö. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 31 % (RR: 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,84]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 12,9 %-P. (95 %-KI: [-19,4; -6,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der Diarrhö	395	104 (26,3)	378	127 (33,6)	0,78 [0,63; 0,97]	0,027	-7,24 [-13,61; -0,84]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 kam es in der Studie MODIFY II bei 104 Patienten (26,3 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 127 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der Diarrhö. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 22 % (RR: 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,97]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 7,2 %-P. (95 %-KI: [-13,6; -0,8]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,027$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Wiederauftreten der Diarrhö“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests ($p=0,417$) liegt über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in folgender Abbildung 4-8 dargestellt.

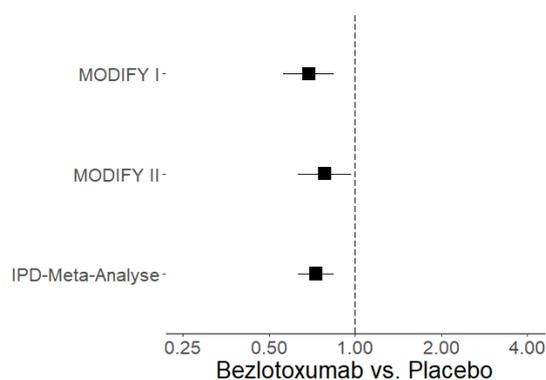


Abbildung 4-8: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der Diarrhö	781	213 (27,3)	773	290 (37,5)	0,73 [0,63; 0,84]	< 0,001	-10,08 [-14,65; -5,47]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs.

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)							
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)							
e: Methode nach Mietinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)							
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care							

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 kam es bei 213 Patienten (27,3%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 290 Patienten (37,5%) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der Diarrhö. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 27% (RR: 0,73; 95%-KI: [0,63; 0,84]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 10,1%-P. (95%-KI: [-14,7; -5,5]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Nebenanalysen

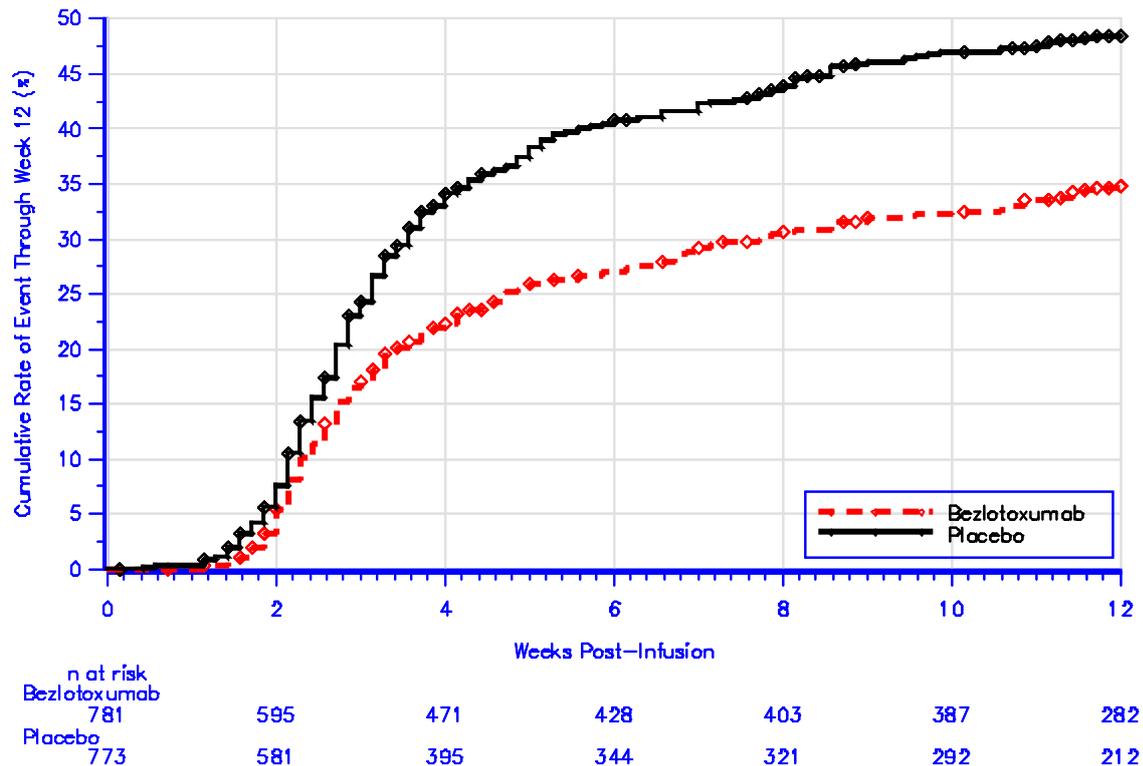
Ereigniszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö ist in der folgenden Abbildung 4-9 dargestellt. Die Kurve der Bezlotoxumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe trennen sich sehr früh und bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis Woche 12 getrennt. Ähnlich wie bereits in der Analyse der naiven Raten zeigte sich auch in der Ereigniszeitanalyse eine deutliche Abnahme des relativen Risikos um 35% (HR: 0,65 (95%-KI: [0,55; 0,78]; $p < 0,001$); der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-40). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-40: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Wiederauftreten der Diarrhö	781	213 (27,3)	Not reached [-; -]	773	290 (37,5)	Not reached [9,0; -]	0,65 [0,55; 0,78]	< 0,001

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-9: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set; IPD: Individuelle Patientendaten

Ergebnisse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II

Die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus MODIFY II, die an der neunmonatigen Extensionsphase teilgenommen haben, sind in Tabelle 4-28 dargestellt. Insgesamt kam es innerhalb von 12 Monaten nach Studienbeginn (3 Monate Beobachtung in der Hauptstudie und 9 Monate in der Extensionsphase) bei 28 Patienten (28,3%) im Bezlotoxumab-Arm und 43 Patienten (52,4%) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der Diarrhö. Die Ergebnisse der Extensionsphase zeigen damit, dass Bezlotoxumab nicht etwa nur eine kurzfristige Verzögerung des Wiederauftretens der Diarrhö zur Folge hatte, sondern dass vielmehr eine dauerhafte Verringerung des Risikos einer Diarrhö-Rekurrenz erreicht wurde.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Wiederauftreten der Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, neunmonatige Extensionsphase)

	Studie: MODIFY II ^a	
	Bezlotoxumab N ^b =99	Placebo N ^b =82
Wiederauftreten der Diarrhö, n (%)		
Ja	28 (28,3)	43 (52,4)
Nein	71 (71,7)	39 (47,6)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS), Extensionskohorte		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.4 Globale Heilung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Globale Heilung“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	Anteil der Patienten mit globaler Heilung von Baseline bis Woche 12. Globale Heilung war definiert als Erreichen einer klinischen Heilung der initialen Episode (vgl. Tabelle 4-48) ohne Wiederauftreten der CDI (vgl. Tabelle 4-24) im darauffolgenden Nachbeobachtungszeitraum. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.
MODIFY II	Anteil der Patienten mit globaler Heilung von Baseline bis Woche 12 Globale Heilung war definiert als Erreichen einer klinischen Heilung der initialen Episode (vgl. Tabelle 4-48) ohne Wiederauftreten der CDI (vgl. Tabelle 4-24) im darauffolgenden Nachbeobachtungszeitraum. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.
CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Globale Heilung	386	232 (60,1)	395	218 (55,2)	1,09 [0,96; 1,23]	0,171	4,83 [-2,11; 11,73]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 hatten 232 Patienten (60,1%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und 218 Patienten (55,2%) im Placebo-Arm eine globale Heilung erreicht. Dies entspricht einem Unterschied des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 9% (RR: 1,09; 95 %-KI: [0,96; 1,23]) sowie einem Unterschied des absoluten Risikos um 4,8 %-P. (95 %-KI: [-2,1; 11,7]) zugunsten der Bezlotoxumab-behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,171$).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Globale Heilung	395	264 (66,8)	378	197 (52,1)	1,28 [1,14; 1,44]	< 0,001	14,62 [7,74; 21,37]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 hatten 264 Patienten (66,8%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und 197 Patienten (52,1%) im Placebo-Arm eine globale Heilung erreicht. Dies entspricht einem Unterschied des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 28% (RR: 1,28; 95%-KI: [1,14; 1,44]) sowie einem Unterschied des absoluten Risikos um 14,6%-P. (95%-KI: [7,7; 21,4]) zugunsten der Bezlotoxumab-behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Globale Heilung“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests ($p = 0,064$) liegt über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d.h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Beim Endpunkt „Globale Heilung“ handelt es sich zudem um einen nicht patientenrelevanten Endpunkt, dessen Darstellung lediglich ergänzend erfolgt. Das Vorliegen einer möglichen Heterogenität in diesem Endpunkt hätte daher für die Ableitung des Zusatznutzens ohnehin keine Relevanz.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in folgender Abbildung 4-10 dargestellt.

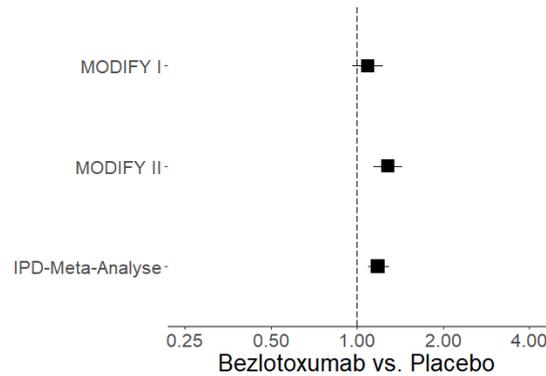


Abbildung 4-10: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Globale Heilung	781	496 (63,5)	773	415 (53,7)	1,18 [1,09; 1,28]	< 0,001	9,70 [4,81; 14,54]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2.2 ausgeführt, untersucht der Endpunkt „Globale Heilung“ sowohl Aspekte der Fragestellung „Behandlung der CDI“ als auch Aspekte der Fragestellung „Prävention der rekurrenten CDI“. Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab ist der Endpunkt daher alleinstehend als nicht patientenrelevant anzusehen. Unabhängig davon liefert die globale Heilung aber hilfreiche Zusatzinformationen zur Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse von Bezlotoxumab, insbesondere in Bezug auf die Frage, ob die Behandlung der initialen Episode durch die Anwendung von Bezlotoxumab negativ beeinflusst wird.

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 hatten 496 Patienten (63,5%) im Bezlotoxumab-Arm und 415 Patienten (53,7%) im Placebo-Arm eine globale Heilung erreicht. Dies entspricht einem Unterschied des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 18% (RR: 1,18; 95 %-KI: [1,09; 1,28]) sowie einem Unterschied des absoluten Risikos von 9,7 %-P. (95 %-KI: [4,8; 14,5]) zugunsten der

Bezlotoxumab-behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Nebenanalysen

Sensitivitätsanalyse

Die Robustheit der Analyse des Endpunkts „Globale Heilung“ wurde mithilfe einer Sensitivitätsanalyse getestet, in der die Dauer der Standard-Antibiotikatherapie – anders als in der Hauptanalyse – kein Kriterium zur Bestimmung des Vorliegens einer klinischen Heilung war (siehe Tabelle 4-47). Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse war vollständig konsistent zur Hauptanalyse (RR: 1,19; 95 %-KI: [1,10; 1,28]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse für „Globale Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Globale Heilung (Variation des maximalen Zeitraums)	781	541 (69,3)	773	450 (58,2)	1,19 [1,10; 1,28]	< 0,001	10,93 [6,18; 15,63]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
Entsprechend der ausgeweiteten Definition der Standard-Antibiotikatherapie / SoC wurden Patienten mit überwundener Diarrhö für den Endpunkt "Klinische Heilung" auch dann nicht als Therapieversager angesehen, wenn sie die Antibiotikatherapie über einen Zeitraum von mehr als 16 Kalendertagen (14-tägiges Behandlungsregime) erhalten hatten
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni et al. 2016, Feher et al. 2017, Khanafer et al. 2015, Sabau et al. 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.5 Klinische Heilung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Klinische Heilung“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p>Anteil der Patienten mit klinischer Heilung.</p> <p>Klinische Heilung war definiert als keine Diarrhö (≤ 2 ungeformte Stuhlgänge je 24 Stunden) innerhalb von zwei Tagen nach dem Ende der Behandlung mit einer maximal 14-tägigen Standard-Antibiotikatherapie.</p> <p>Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Standard-Antibiotikatherapie durch einen zeitlich versetzten Beginn der Therapie am ersten Tag nicht zwangsläufig am Abend des 14. Tages abgeschlossen ist und auch um das versehentliche Auslassen von einer oder zwei Arzneimittelannahmen durch den Patienten zu berücksichtigen, wurden Behandlungen über maximal 16 Kalendertage als 14-tägige Behandlung gewertet. Patienten, bei denen die Standard-Antibiotikatherapie nicht innerhalb von 16 Kalendertagen abgeschlossen war, wurden für die klinische Heilung als Non-Responder angesehen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>
MODIFY II	<p>Anteil der Patienten mit klinischer Heilung.</p> <p>Klinische Heilung war definiert als keine Diarrhö (≤ 2 ungeformte Stuhlgänge je 24 Stunden) innerhalb von zwei Tagen nach dem Ende der Behandlung mit einer maximal 14-tägigen Standard-Antibiotikatherapie.</p> <p>Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Standard-Antibiotikatherapie durch einen zeitlich versetzten Beginn der Therapie am ersten Tag nicht zwangsläufig am Abend des 14. Tages abgeschlossen ist und auch um das versehentliche Auslassen von einer oder zwei Arzneimittelannahmen durch den Patienten zu berücksichtigen, wurden Behandlungen über maximal 16 Kalendertage als 14-tägige Behandlung gewertet. Patienten, bei denen die Standard-Antibiotikatherapie nicht innerhalb von 16 Kalendertagen abgeschlossen war, wurden für die klinische Heilung als Non-Responder angesehen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>
FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinische Heilung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Klinische Heilung	386	299 (77,5)	395	327 (82,8)	0,94 [0,87; 1,00]	0,066	-5,30 [-10,93; 0,32]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Rahmen der Studie MODIFY I hatten 299 Patienten (77,5 %) im Bezlotoxumab-Arm und 327 Patienten (82,8 %) im Placebo-Arm eine klinische Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 0,94 (95 %-KI: [0,87; 1,00]) sowie einer absoluten RD von -5,3 %-P. (95 %-KI: [-10,9; 0,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,066$).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Klinische Heilung	395	326 (82,5)	378	294 (77,8)	1,06 [0,99; 1,14]	0,098	4,76 [-0,85; 10,42]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Rahmen der Studie MODIFY II hatten 326 Patienten (82,5 %) im Bezlotoxumab-Arm und 294 Patienten (77,8 %) im Placebo-Arm eine klinische Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,06 (95 %-KI: [0,99; 1,14]) sowie einer absoluten RD von 4,8 %-P. (95 %-KI: [-0,9; 10,4]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,098$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung

von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Klinische Heilung“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests ($p=0,018$) liegt unter der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt ein Hinweis auf heterogene Studienergebnisse vor.

Beim Endpunkt „Klinische Heilung“ handelt es sich um einen nicht patientenrelevanten Endpunkt, dessen Darstellung lediglich ergänzend erfolgt. Das Vorliegen einer möglichen Heterogenität in diesem Endpunkt ist daher für die Ableitung des Zusatznutzens ohnehin nicht von Relevanz.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in folgender Abbildung 4-11 dargestellt.

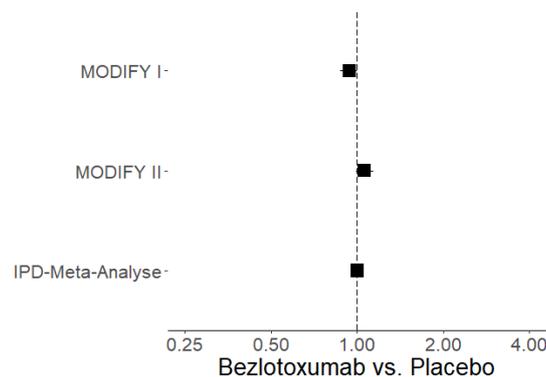


Abbildung 4-11: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Klinische Heilung	781	625 (80,0)	773	621 (80,3)	1,00 [0,95; 1,05]	0,884	-0,30 [-4,27; 3,68]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2.2 ausgeführt, untersucht der Endpunkt „Klinische Heilung“ ausschließlich die Fragestellung „Behandlung der CDI“ und nicht die Fragestellung „Prävention der rekurrenten CDI“. Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab ist der Endpunkt daher alleinstehend als nicht patientenrelevant anzusehen. Unabhängig davon liefert die klinische Heilung aber hilfreiche Zusatzinformationen zur Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse von Bezlotoxumab, insbesondere in Bezug auf die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Wiederauftreten der Diarrhö“. Zudem kann über die Auswertung des Endpunkts „Klinische Heilung“ festgestellt werden, dass die Anwendung von Bezlotoxumab keinen negativen Einfluss auf den Erfolg der Standard-Antibiotikatherapie hat.

Im Zeitraum der beiden MODIFY-Studien hatten 625 Patienten (80,0%) im Bezlotoxumab-Arm und 621 Patienten (80,3%) im Placebo-Arm eine klinische Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,00 (95%-KI: [0,95; 1,05]) sowie einer absoluten RD von -0,3%-P. (95%-KI: [-4,3; 3,7]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,884$).

Aufgrund des ausgeglichenen Ergebnisses bezüglich der klinischen Heilung zwischen den beiden Behandlungsarmen kann ein verzerrender Effekt auf die Bewertung der Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Wiederauftreten der Diarrhö“ ausgeschlossen werden.

Nebenanalysen

Ereigniszeitanalyse

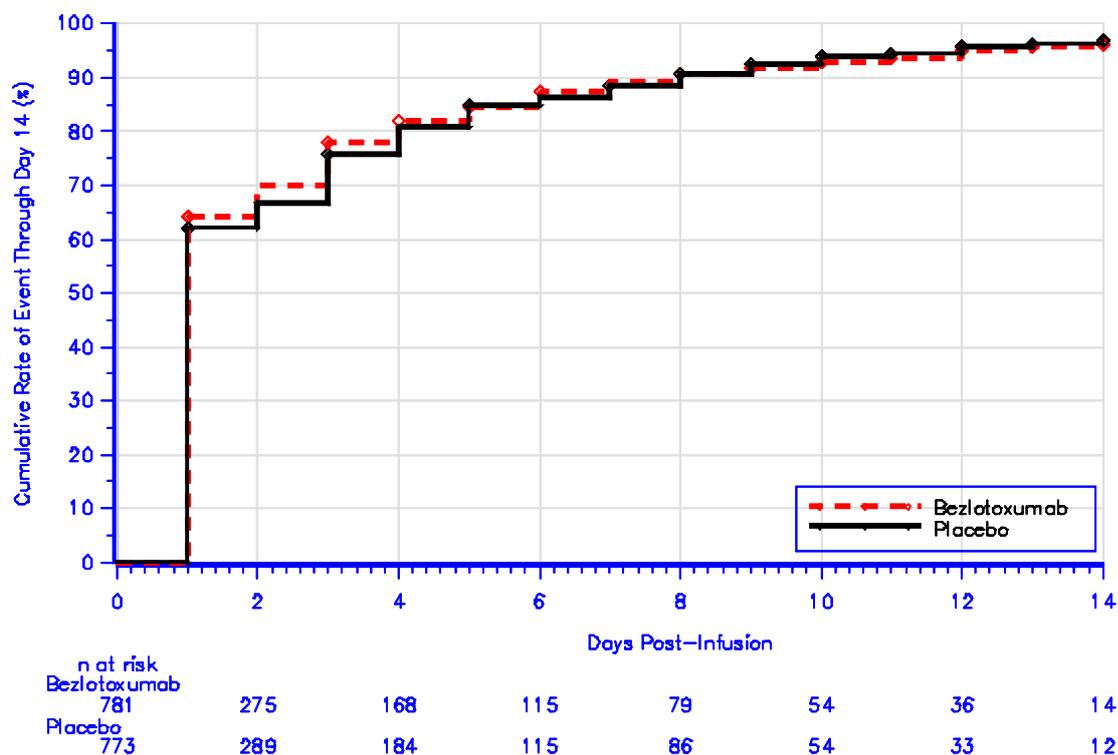
Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode ist in der folgenden Abbildung 4-12 dargestellt. Beide Kurven, die der Bezlotoxumab-Gruppe und die der Placebo-Gruppe, verlaufen über den gesamten maximalen

Zeitraum der Standard-Antibiotikatherapie nahezu gleich. Entsprechend zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des relativen Risikos in der Ereigniszeitanalyse (HR: 1,03 95 %-KI: [0,93; 1,14]; p=0,615; siehe Tabelle 4-53). Damit sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse als vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse anzusehen.

Tabelle 4-53: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Heilung der Baseline-Episode	781 738 (94,5)	0,1 [-; -]	773 737 (95,3)	0,1 [-; -]	1,03 [0,93; 1,14]	0,615

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-12: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set; IPD: Individuelle Patientendaten

Sensitivitätsanalyse

Die Robustheit der Analyse des Endpunkts „Klinische Heilung“ wurde mithilfe einer Sensitivitätsanalyse getestet, in der die Dauer der Standard-Antibiotikatherapie – anders als in der Hauptanalyse – kein Kriterium zur Bestimmung des Vorliegens einer klinischen Heilung war (siehe Tabelle 4-54). Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse war vollständig konsistent zur Hauptanalyse (RR: 1,00; 95 %-KI: [0,96; 1,04]; p=0,877).

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse für „Klinische Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Klinische Heilung (Variation des maximalen Zeitraums)	781	675 (86,4)	773	666 (86,2)	1,00 [0,96; 1,04]	0,877	0,27 [-3,16; 3,72]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
Entsprechend der ausgeweiteten Definition der Standard-Antibiotikatherapie / SoC wurden Patienten mit überwundener Diarrhö für den Endpunkt „Klinische Heilung“ auch dann nicht als Therapieversager angesehen, wenn sie die Antibiotikatherapie über einen Zeitraum von mehr als 16 Kalendertagen (14-tägiges Behandlungsregime) erhalten hatten
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni et al. 2016, Feher et al. 2017, Khanafer et al. 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.6 Schmerz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Schmerz“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE „Schmerz“ von Baseline bis Woche 4</p> <p>Eine weitergehende Auswertung des Endpunkts „Schmerz“ bis Woche 12 (dem Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsauswertung) war nicht möglich, da UEs im Rahmen der Studie MODIFY I nur bis Woche 4 aufgezeichnet wurden.</p> <p>Folgende CDI-assoziierten Schmerzereignisse auf Ebene der PTs wurden für die Auswertung des Endpunkts als UE „Schmerz“ gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominale Beschwerden • Abdominaler Druckschmerz • Abdominalschmerz • Dyspepsie • Epigastrische Beschwerden • Proktalgie • Schmerzen Oberbauch • Schmerzen Unterbauch • Übelkeit <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der APaT-Population.</p> <p>Zur Operationalisierung der UEs siehe Tabelle 4-81.</p>
MODIFY II	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE „Schmerz“ von Baseline bis Woche 4.</p> <p>Eine weitergehende Auswertung des Endpunkts „Schmerz“ bis Woche 12 (dem Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsauswertung) war nicht möglich, da UEs im Rahmen der Studie MODIFY II nur bis Woche 4 aufgezeichnet wurden.</p> <p>Folgende CDI-assoziierten Schmerzereignisse auf Ebene der PTs wurden für die Auswertung des Endpunkts als UE „Schmerz“ gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominale Beschwerden • Abdominaler Druckschmerz • Abdominalschmerz • Dyspepsie • Epigastrische Beschwerden • Proktalgie • Schmerzen Oberbauch • Schmerzen Unterbauch • Übelkeit <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der APaT-Population.</p> <p>Zur Operationalisierung der UEs siehe Tabelle 4-81.</p>
<p>APaT: All Patients as Treated; CDI: Clostridium difficile Infektion; PT: Bevorzugte Bezeichnung (preferred term); UEs: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
MODIFY II	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Schmerz	390	51 (13,1)	400	50 (12,5)	1,05 [0,73; 1,51]	0,849	0,58 [-4,12; 5,29]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 51 Patienten (13,1%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und bei 50 Patienten (12,5%) im Placebo-Arm ein Schmerzereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,05 (95 %-KI: [0,73; 1,51]) sowie einer absoluten RD von 0,6 %-P. (95 %-KI: [-4,1; 5,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,849).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Schmerz	396	40 (10,1)	381	32 (8,4)	1,20 [0,77; 1,87]	0,531	1,70 [-2,43; 5,85]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 40 Patienten (10,1%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und bei 32 Patienten (8,4%) im Placebo-Arm mindestens ein Schmerzereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,20 (95 %-KI: [0,77; 1,87]) sowie einer absoluten RD von

1,7%-P. (95 %-KI: [-2,4; 5,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,531$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests ($p=0,648$) liegt über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d.h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in folgender Abbildung 4-13 dargestellt.

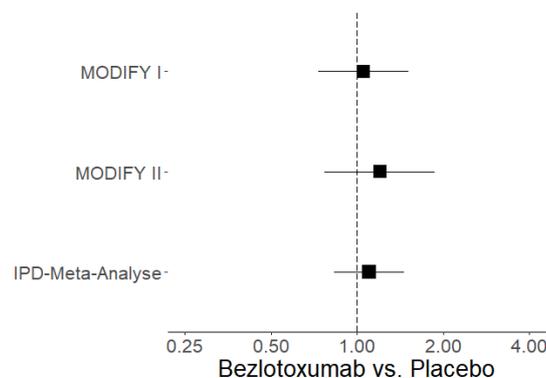


Abbildung 4-13: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Schmerz	786	91 (11,6)	781	82 (10,5)	1,10 [0,83; 1,46]	0,533	1,08 [-2,04; 4,21]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 91 Patienten (11,6%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 82 Patienten (10,5%) im Placebo-Arm mindestens ein Schmerzereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,10 (95 %-KI: [0,83; 1,46]) sowie einer absoluten RD von 1,1 %-P. (95 %-KI: [-2,0; 4,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,533).

Nebenanalysen

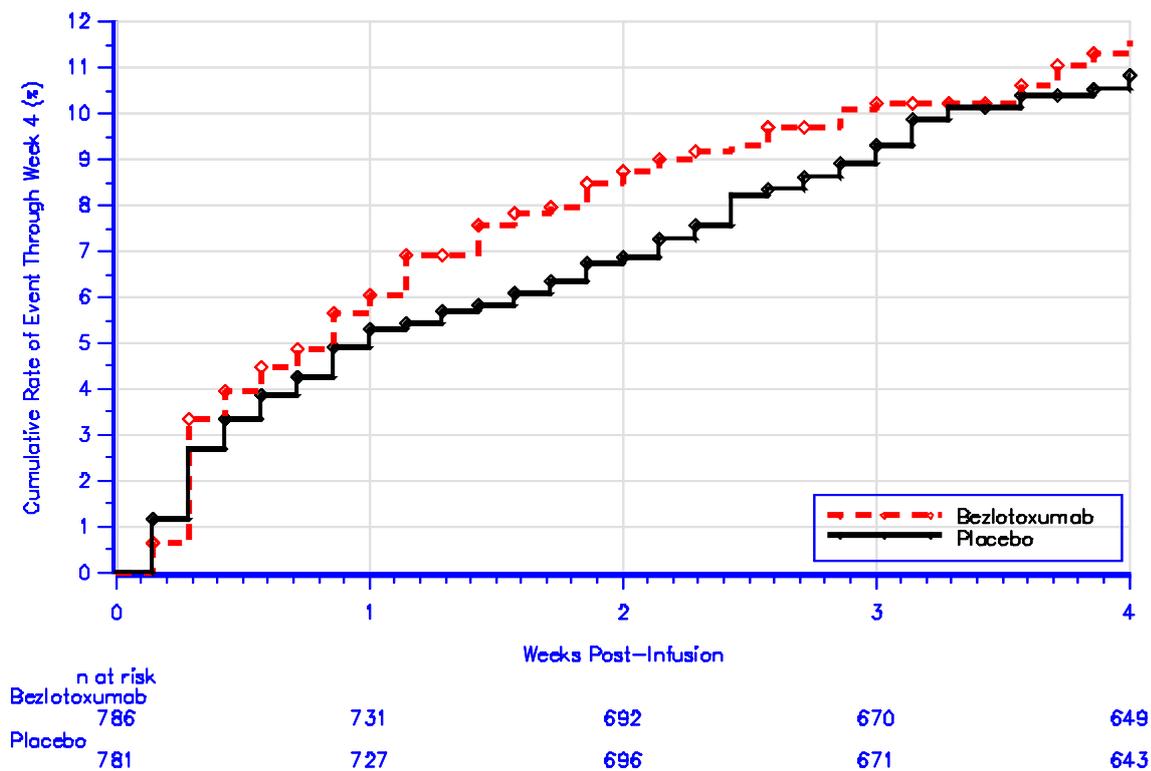
Ereigniszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ ist in der folgenden Abbildung 4-14 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,11 (95 %-KI: [0,82; 1,49]; p=0,505) und war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-60). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-60: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schmerz	786	91 (11,6)	Not reached [-; -]	781	82 (10,5)	Not reached [-; -]	1,11 [0,82; 1,49]	0,505

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-14: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, UE: Unerwünschtes Ereignis

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.7 Fieber – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Fieber“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p><u>Fieber (UE)</u></p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE „Fieber“ von Baseline bis Woche 4.</p> <p>Eine weitergehende Auswertung des Endpunkts „Fieber (UE)“ bis Woche 12 (dem Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsauswertung) war nicht möglich, da UEs im Rahmen der Studie MODIFY I nur bis Woche 4 aufgezeichnet wurden.</p> <p>Folgende Ereignisse auf Ebene der PTs wurden für die Auswertung des Endpunkts als UE „Fieber“ gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Fluktuation der Körpertemperatur • Gefühl der Körpertemperaturänderung • Hitzewallung • Körpertemperatur erhöht • Rückfallfieber • Wärmegefühl <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der APaT-Population.</p> <p>Zur Operationalisierung der UE siehe Tabelle 4-81.</p> <p><u>Erhöhte Körpertemperatur</u></p> <p>Anteil der Patienten mit erhöhter Körpertemperatur ($\geq 38,4^\circ\text{C}$) von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Die Bestimmung der Körpertemperatur erfolgte mithilfe eines oralen Thermometers oder einer gleichwertigen Messmethode. Innerhalb der ersten 14 Tage der Beobachtungsphase wurde die Körpertemperatur täglich und vom Patienten selbst erhoben. Im anschließenden Zeitraum bis Woche 12 wurde die Körpertemperatur im Rahmen der geplanten (Woche 4, Woche 8, Woche 12) oder ungeplanten (Auftreten einer neuen Diarrhö-Episode) Visiten als Teil der Vitalzeichen aufgezeichnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>
MODIFY II	<p><u>Fieber (UE)</u></p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE „Fieber“ von Baseline bis Woche 4.</p> <p>Eine weitergehende Auswertung des Endpunkts „Fieber (UE)“ bis Woche 12 (dem Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsauswertung) war nicht möglich, da UEs im Rahmen der Studie MODIFY II nur bis Woche 4 aufgezeichnet wurden.</p> <p>Folgende Ereignisse auf Ebene der PTs wurden für die Auswertung des Endpunkts als UE „Fieber“ gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Fluktuation der Körpertemperatur • Gefühl der Körpertemperaturänderung • Hitzewallung • Körpertemperatur erhöht • Rückfallfieber • Wärmegefühl <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der APaT-Population.</p>

Zur Operationalisierung der UE siehe Tabelle 4-81.
<p>Erhöhte Körpertemperatur</p> <p>Anteil der Patienten mit erhöhter Körpertemperatur ($\geq 38,4^\circ\text{C}$) von Baseline bis Woche 12. Die Bestimmung der Körpertemperatur erfolgte mithilfe eines oralen Thermometers oder einer gleichwertigen Messmethode. Innerhalb der ersten 14 Tage der Beobachtungsphase wurde die Körpertemperatur täglich und vom Patienten selbst erhoben. Im anschließenden Zeitraum bis Woche 12 wurde die Körpertemperatur im Rahmen der geplanten (Woche 4, Woche 8, Woche 12) oder ungeplanten (Aufreten einer neuen Diarrhö-Episode) Visiten als Teil der Vitalzeichen aufgezeichnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>
APaT: All Patients as Treated; CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set; PT: Bevorzugte Bezeichnung (preferred term); UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I						
Fieber (UE)	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
Erhöhte Körpertemperatur	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
MODIFY II						
Fieber (UE)	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
Erhöhte Körpertemperatur	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als die vorliegenden Endpunkte nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant waren. Planung und Durchführung der Endpunkte sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesen vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkten ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Fieber“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Fieber	390	25 (6,4)	400	16 (4,0)	1,60 [0,87; 2,95]	0,131	2,41 [-0,71; 5,70]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Erhöhte Körpertemperatur	386	11 (2,8)	395	6 (1,5)	1,86 [0,70; 4,96]	0,213	1,32 [-0,84; 3,74]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 25 Patienten (6,4%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und bei 16 Patienten (4,0%) im Placebo-Arm mindestens ein UE „Fieber“ aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,60 (95 %-KI: [0,87; 2,95]) sowie einer absoluten RD von 2,4 %-P. (95 %-KI: [-0,7; 5,7]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,131).

Erhöhte Körpertemperatur hingegen war im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 bei 11 Patienten (2,8%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 6 Patienten (1,5%) im Placebo-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,86 (95 %-KI: [0,70; 4,96]) sowie einer absoluten RD von 1,3 %-P. (95 %-KI: [-0,8; 3,7]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,213).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Fieber	396	16 (4,0)	381	17 (4,5)	0,91 [0,46; 1,77]	0,817	-0,42 [-3,43; 2,52]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Erhöhte Körpertemperatur	395	10 (2,5)	378	8 (2,1)	1,20 [0,48; 2,99]	0,698	0,42 [-1,93; 2,75]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 16 Patienten (4,0%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und bei 17 Patienten (4,5%) im Placebo-Arm mindestens ein UE „Fieber“ aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 0,91 (95 %-KI: [0,46; 1,77]) sowie einer absoluten RD von -0,4 %-P. (95 %-KI: [-3,4; 2,5]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,817$).

Erhöhte Körpertemperatur hingegen war im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 bei 10 Patienten (2,5%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 8 Patienten (2,1%) im Placebo-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,20 (95 %-KI: [0,48; 2,99]) sowie einer absoluten RD von 0,4 %-P. (95 %-KI: [-1,9; 2,8]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,698$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung

von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Fieber“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Die Ergebnisse dieser Heterogenitätstests (Fieber [UE]: $p=0,224$; Erhöhte Temperatur: $p=0,521$) liegen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d.h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16 dargestellt.

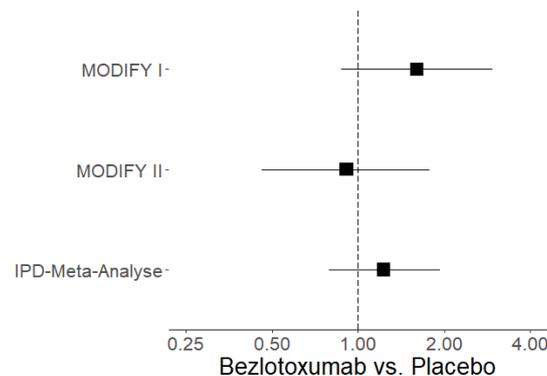


Abbildung 4-15: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

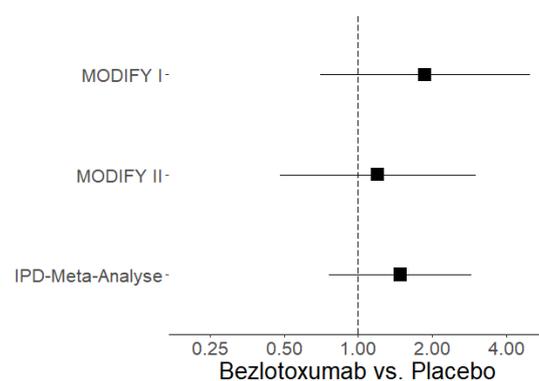


Abbildung 4-16: Ergebnisse für „Erhöhte Temperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Fieber (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Fieber	786	41 (5,2)	781	33 (4,2)	1,23 [0,79; 1,93]	0,530	0,99 [-1,14; 3,15]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Erhöhte Körpertemperatur	781	21 (2,7)	773	14 (1,8)	1,48 [0,76; 2,87]	0,249	0,87 [-0,66; 2,48]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 41 Patienten (5,2%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 33 Patienten (4,2%) im Placebo-Arm mindestens ein UE „Fieber“ aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,23 (95 %-KI: [0,79; 1,93]) sowie einer absoluten RD von 1,0 %-P. (95 %-KI: [-1,1; 3,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,530$).

Erhöhte Körpertemperatur hingegen war im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 bei 21 Patienten (2,7%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 14 Patienten (1,8%) im Placebo-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,48 (95 %-KI: [0,76; 2,87]) sowie einer absoluten RD von 0,9 %-P. (95 %-KI: [-0,7; 2,5]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,249$).

Nebenanalysen

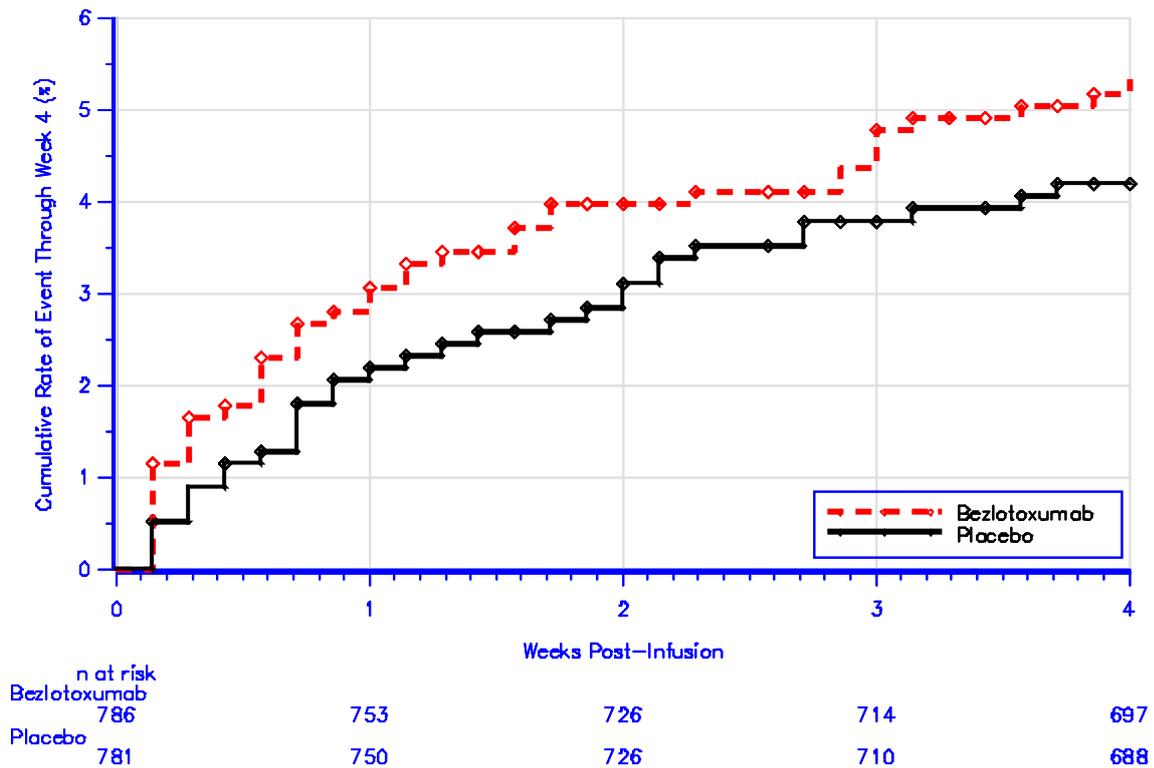
Ereigniszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ ist in der folgenden Abbildung 4-17 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,24 (95 %-KI: [0,78; 1,96]; $p=0,358$) und war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-69). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-69: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Fieber	786	41 (5,2)	Not reached [-; -]	781	33 (4,2)	Not reached [-; -]	1,24 [0,78; 1,96]	0,358

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

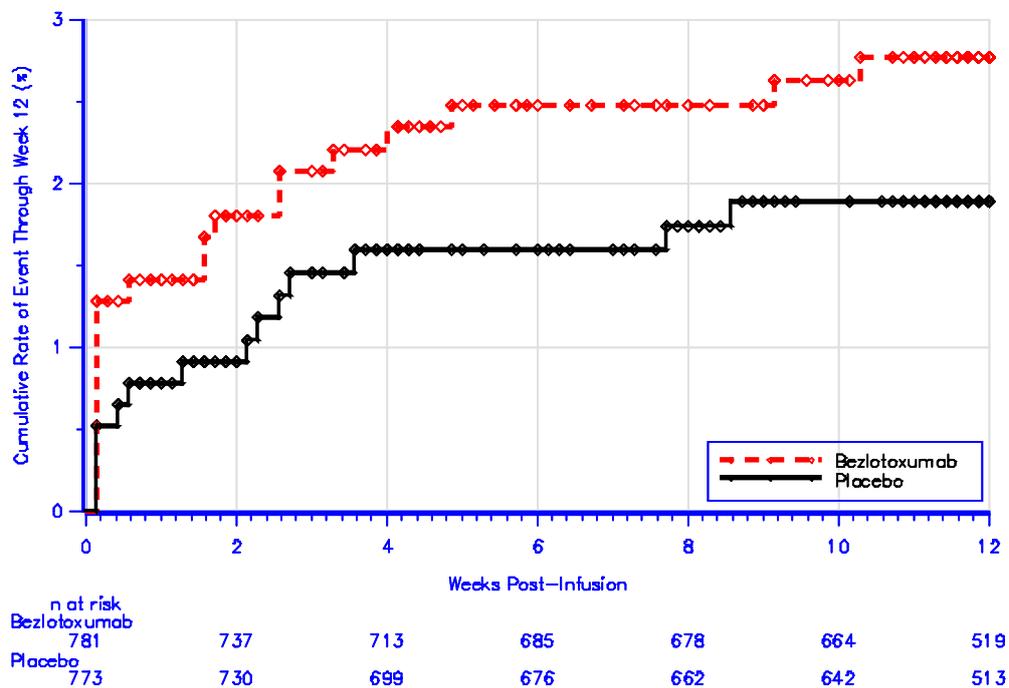
Abbildung 4-17: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ (IPD-Meta-Analyse)
 Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, UE: Unerwünschtes Ereignis

Folgende Abbildung 4-18 zeigt den Verlauf der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,47 (95 %-KI: [0,74; 2,88]; p=0,269) und war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-70). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-70: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erhöhte Körpertemperatur	781	21 (2,7)	Not reached [-; -]	773	14 (1,8)	Not reached [-; -]	1,47 [0,74; 2,88]	0,269

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-18: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set; IPD: Individuelle Patientendaten

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.8 Hospitalisierungen - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p><u>Hospitalisierungen (ambulant)</u></p> <p>Anteil der stationär wegen CDI aufgenommen Patienten von Baseline bis Woche 12. Für die Analyse wurden ausschließlich diejenigen Patienten der Studienpopulation berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelt worden waren.</p> <p><u>Re-Hospitalisierungen (stationär)</u></p> <p>Anteil der stationär wegen CDI erneut aufgenommenen Patienten von Baseline bis Woche 12. Für die Analyse wurden ausschließlich diejenigen Patienten der Studienpopulation berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelt worden und vor dem Zeitpunkt der Re-Hospitalisierung aus dieser Baseline-Hospitalisierung entlassen worden waren.</p> <p>Als CDI-assoziierte Hospitalisierung wurden stationäre Aufenthalte mit einer Minimaldauer von einem Tag angesehen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung am oder nach dem Tag der Infusion der Studienmedikation und am oder vor Tag 84 (Woche 12) und mit einer Entlassdiagnose, die einen der folgenden Wildcard-Begriffe enthält: „CDI“, „CLO“, „C DIF“, „C. DIF“, „C-DIF“, „C.-DIF“, „C, DIF“, „C,-DIF“, „C.D“, „CD“, aber <u>nicht</u> „ICD“, „CHLOSTRIDIUM“ und („MEMBRAN“ OR „MEMRAN“) AND „COLITIS“. • Hospitalisierung nach Diagnose eines Wiederauftretens der CDI, wobei der Tag der Diagnose am oder nach dem Tag der Hospitalisierung und vor dem Entlassdatum lag. Bei fehlendem Entlassdatum wurde das Vorliegen einer Diagnose des Wiederauftretens der CDI am oder nach dem Tag der Hospitalisierung als hinreichend für die Bewertung als CDI-assoziierte Hospitalisierung angesehen. • Hospitalisierung nach Diagnose eines Wiederauftretens der CDI, wobei der Tag der Diagnose innerhalb eines Zeitraums von 5 Tagen vor dem Hospitalisierungsdatum lag. <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>
MODIFY II	<p><u>Hospitalisierungen (ambulant)</u></p> <p>Anteil der stationär wegen CDI aufgenommen Patienten von Baseline bis Woche 12. Für die Analyse wurden ausschließlich diejenigen Patienten der Studienpopulation berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelt worden waren.</p> <p><u>Re-Hospitalisierungen (stationär)</u></p> <p>Anteil der stationär wegen CDI erneut aufgenommenen Patienten von Baseline bis Woche 12. Für die Analyse wurden ausschließlich diejenigen Patienten der Studienpopulation berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelt worden und vor dem Zeitpunkt der Re-Hospitalisierung aus dieser Baseline-Hospitalisierung entlassen worden waren.</p> <p>Als CDI-assoziierte Hospitalisierung wurden stationäre Aufenthalte mit einer Minimaldauer von einem Tag angesehen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung am oder nach dem Tag der Infusion der Studienmedikation und am oder vor Tag 84 (Woche 12) und mit einer Entlassdiagnose, die einen der folgenden

<p>Wildcard-Begriffe enthält: „CDI“, „CLO“, „C DIF“, „C. DIF“, „C-DIF“, „C.-DIF“, „C, DIF“, „C,-DIF“, „C.D“, „CD“, aber <u>nicht</u> „ICD“, „CHLOSTRIDIUM“ und („MEMBRAN“ OR „MEMRAN“) AND „COLITIS“.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung nach Diagnose eines Wiederauftretens der CDI, wobei der Tag der Diagnose am oder nach dem Tag der Hospitalisierung und vor dem Entlassdatum lag. Bei fehlendem Entlassdatum wurde das Vorliegen einer Diagnose des Wiederauftretens der CDI am oder nach dem Tag der Hospitalisierung als hinreichend für die Bewertung als CDI-assoziierte Hospitalisierung angesehen. • Hospitalisierung nach Diagnose eines Wiederauftretens der CDI, wobei der Tag der Diagnose innerhalb eines Zeitraums von 5 Tagen vor dem Hospitalisierungsdatum lag. <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I						
Hospitalisierungen (ambulant)	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
Re-Hospitalisierungen (stationär)	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
MODIFY II						
Hospitalisierungen (ambulant)	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
Re-Hospitalisierungen (stationär)	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als die vorliegenden Endpunkte nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant waren. Planung und Durchführung der Endpunkte sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesen vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkten ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Hospitalisierung	129	3 (2,3)	134	3 (2,2)	1,03 [0,21; 4,99]	0,972	0,07 [-4,43; 4,67]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Hospitalisierung	257	21 (8,2)	261	38 (14,6)	0,56 [0,34; 0,93]	0,025	-6,39 [-12,03; -0,93]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Von den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelten Patienten wurden bis zum Ende der 12-wöchigen Beobachtungsphase 3 Patienten (2,3 %) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und 3 Patienten (2,2 %) im Placebo-Arm stationär aufgenommen. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,03 (95 %-KI: [0,21; 4,99]) sowie einer absoluten RD von 0,1 %-P. (95 %-KI: [-4,4; 4,7]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,972$).

Von den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelten Patienten wurden hingegen bis zum Ende der 12-wöchigen Beobachtungsphase 21 Patienten (8,2 %) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und 38 Patienten (14,6 %) im Placebo-Arm re-hospitalisiert. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 0,56 (95 %-KI: [0,34; 0,93]) sowie einer absoluten RD von -6,4 %-P. (95 %-KI: [-12,0; 0,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p=0,025$).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Hospitalisierung	122	8 (6,6)	119	6 (5,0)	1,32 [0,47; 3,69]	0,594	1,61 [-4,81; 8,21]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Hospitalisierung	273	22 (8,1)	259	38 (14,7)	0,55 [0,34; 0,91]	0,019	-6,54 [-12,14; -1,19]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Von den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelten Patienten wurden bis zum Ende der 12-wöchigen Beobachtungsphase 8 Patienten (6,6%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und 6 Patienten (5,0%) im Placebo-Arm stationär aufgenommen. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,32 (95 %-KI: [0,47; 3,69]) sowie einer absoluten RD von 1,6 %-P. (95 %-KI: [-4,8; 8,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,594$).

Von den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelten Patienten wurden hingegen bis zum Ende der 12-wöchigen Beobachtungsphase 22 Patienten (8,1%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und 38 Patienten (14,7%) im Placebo-Arm re-hospitalisiert. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich zu Placebo von 45% (RR: 0,55; 95 %-KI: [0,34; 0,91]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 6,5 %-P. (95 %-KI: [-12,1; -1,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p=0,019$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung

von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Die Ergebnisse dieser Heterogenitätstests (Hospitalisierungen [ambulant]: $p=0,797$; Re-Hospitalisierungen [stationär]: $p=0,960$) liegen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20 dargestellt.

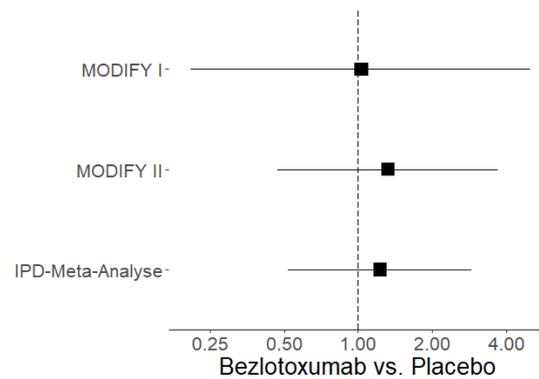


Abbildung 4-19: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

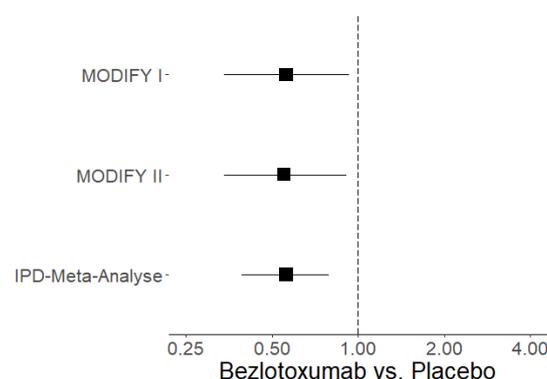


Abbildung 4-20: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Hospitalisierungen (ambulant)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Hospitalisierung	251	11 (4,4)	253	9 (3,6)	1,23 [0,52; 2,89]	0,643	0,80 [-2,84; 4,60]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Hospitalisierung	530	43 (8,1)	520	76 (14,6)	0,56 [0,39; 0,79]	0,001	-6,46 [-10,39; -2,65]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 wurden von den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelten Patienten 11 Patienten (4,4 %) im Bezlotoxumab-Arm und 9 Patienten (3,6 %) im Placebo-Arm stationär aufgenommen. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,23 (95 %-KI: [0,52; 2,89]) sowie einer absoluten RD von 0,8 %-P. (95 %-KI: [-2,8; 4,6]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,643).

Unter den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelten Patienten wurden hingegen 43 Patienten (8,1 %) im Bezlotoxumab-Arm und 76 Patienten (14,6 %) im Placebo-Arm re-hospitalisiert. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo um 44 % (RR: 0,56; 95 %-KI: [0,39; 0,79]) sowie einer Reduktion

des absoluten Risikos um 6,5 %-P. (95 %-KI: [-10,4; -2,7]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p=0,001$).

Nebenanalysen

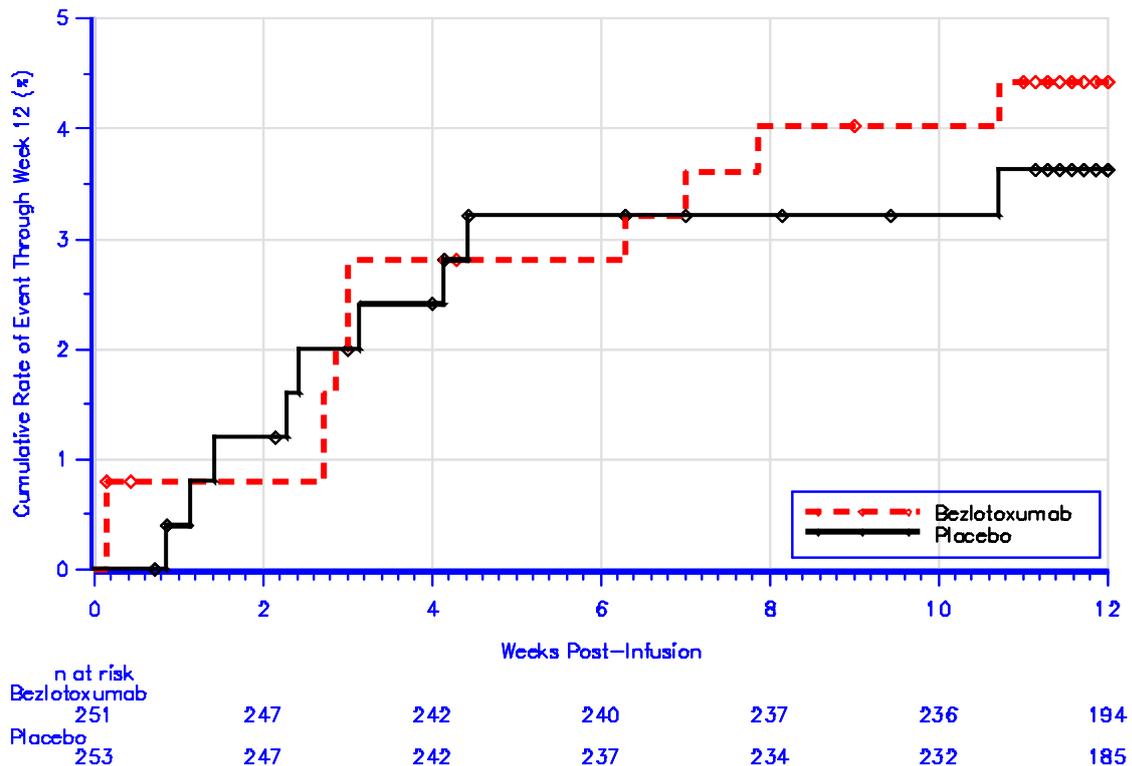
Ereigniszeitanalysen

Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse der Zeit bis zur Hospitalisierung (ambulant behandelte Patienten) ist in der folgenden Abbildung 4-22 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,22 (95 %-KI: [0,50; 2,93]; $p=0,664$) und war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-79). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-79: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	N ^b	n (%)	[95 %-KI]		
Hospitalisierung	251	11 (4,4)	Not reached [-; -]	253	9 (3,6)	Not reached [-; -]	1,22 [0,50; 2,93]	0,664

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

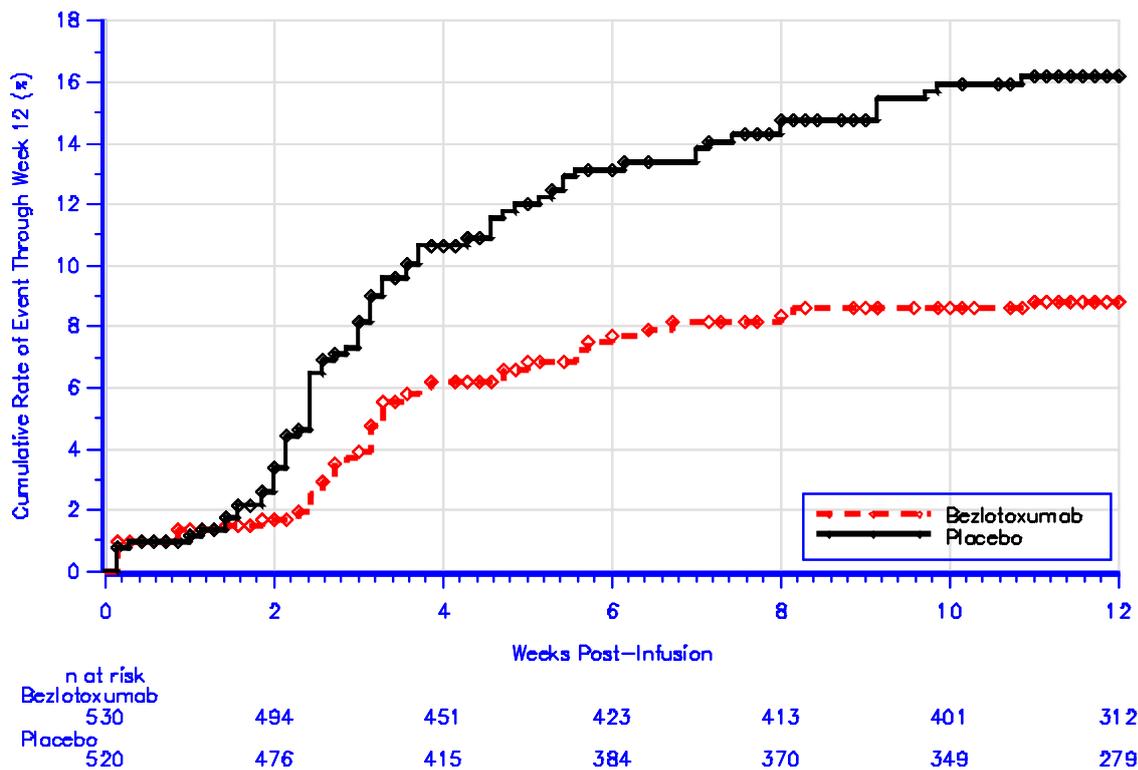
Abbildung 4-21: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten (IPD-Meta-Analyse)
Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set; IPD: Individuelle Patientendaten

Folgende Abbildung 4-22 wiederum zeigt den Verlauf der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung (stationär behandelte Patienten). Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 0,52 (95 %-KI: [0,36; 0,76]; $p < 0,001$) und war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-79). Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.

Tabelle 4-80: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Hospitalisierung	530	43 (8,1)	Not reached [-; -]	520	76 (14,6)	Not reached [-; -]	0,52 [0,36; 0,76]	< 0,001

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-22: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten (IPD-Meta-Analyse)
 Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set; IPD: Individuelle Patientendaten

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
MODIFY I	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem <u>UE</u> von Baseline bis Woche 4.</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem <u>SUE</u> von Baseline bis Woche 4 oder Woche 12.</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem <u>schweren UE</u> von Baseline bis Woche 4.</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem <u>therapiebedingten UE</u> von Baseline bis Woche 4.</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem <u>therapiebedingten SUE</u> von Baseline bis Woche 4 oder bis Woche 12.</p> <p>Anteil der Patienten, die die <u>Therapie aufgrund eines UEs</u> zwischen Baseline und Woche 4 vorzeitig <u>abgebrochen</u> haben.</p> <p>Entsprechend der Halbwertszeit von Bezlotoxumab wurden UEs in der Studie ausschließlich von Baseline bis Woche 4 erhoben. Die Erhebung der SUEs hingegen erfolgte von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Zusätzlich erfolgte eine Aufteilung der UEs und SUEs nach PTs und SOCs entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16.1.</p> <p>Die Auswertung sämtlicher UEs erfolgte auf Grundlage der APaT-Population.</p> <p>Ein <u>UE</u> war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein medizinisches Produkt verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des medizinischen Produkts oder mit den Prozeduren des Studienprotokolls steht. Jede Verschlechterung (d. h. jede klinisch signifikante und nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Frequenz) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms wird ebenfalls als UE gewertet.</p> <p>Ein <u>SUE</u> war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich. • Es ist lebensbedrohlich. • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. • Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler. • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis. <p><u>Schwere UEs</u> waren definiert als jegliches UE mit einer Intensität, die es dem Patienten nicht mehr erlaubte, zu arbeiten oder seinen üblichen Aktivitäten nachzugehen. Schwere UEs entsprechen in ihrer Intensität in etwa Grad 3 der CTCAE-Klassifikation, wobei ein höherer CTCAE-Grad möglich wäre, wenn es sich bei dem schweren UE gleichzeitig um ein SUE handelt (die Definition der SUEs entspricht im Wesentlichen der Definition von Grad 4 der CTCAE-Klassifikation). Die Einstufung der Intensität eines UEs erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Als <u>therapiebedingte UEs</u> wurden all diejenigen UEs gewertet, bei denen ein Zusammenhang zur Studienmedikation nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Die Einschätzung des Zusammenhangs zur Studienmedikation erfolgte durch den Prüfarzt.</p>

MODIFY II Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von Baseline bis Woche 4.
 Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE von Baseline bis Woche 4 oder Woche 12.
 Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE von Baseline bis Woche 4.
 Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE von Baseline bis Woche 4.
 Anteil der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten SUE von Baseline bis Woche 4 oder bis Woche 12.
 Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UEs zwischen Baseline und Woche 4 vorzeitig abgebrochen haben.
 Entsprechend der Halbwertszeit von Bezlotoxumab wurden UEs in der Studie ausschließlich von Baseline bis Woche 4 erhoben. Die Erhebung der SUEs hingegen erfolgte von Baseline bis Woche 12.
 Zusätzlich erfolgte eine Aufteilung der UEs und SUEs nach PTs und SOCs entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16.1.
 Die Auswertung sämtlicher UEs erfolgte auf Grundlage der APaT-Population.
 Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein medizinisches Produkt verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des medizinischen Produkts oder mit den Prozeduren des Studienprotokolls steht. Jede Verschlechterung (d. h. jede klinisch signifikante und nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Frequenz) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms wird ebenfalls als UE gewertet.
 Ein SUE war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Es ist tödlich.
- Es ist lebensbedrohlich.
- Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung.
- Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts.
- Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler.
- Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis.

Schwere UEs waren definiert als jegliches UE mit einer Intensität, die es dem Patienten nicht mehr erlaubte, zu arbeiten oder seinen üblichen Aktivitäten nachzugehen. Schwere UEs entsprechen in ihrer Intensität in etwa Grad 3 der CTCAE-Klassifikation, wobei ein höherer CTCAE-Grad möglich wäre, wenn es sich bei dem schweren UE gleichzeitig um ein SUE handelt (die Definition der SUEs entspricht im Wesentlichen der Definition von Grad 4 der CTCAE-Klassifikation). Die Einstufung der Intensität eines UEs erfolgte durch den Prüfarzt.
 Als therapiebedingte UEs wurden all diejenigen UEs gewertet, bei denen ein Zusammenhang zur Studienmedikation nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Die Einschätzung des Zusammenhangs zur Studienmedikation erfolgte durch den Prüfarzt.

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SOC: System-Organ-Klasse (system organ class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MODIFY I						
UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UEs	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
Therapiebedingte UEs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapiebedingte SUEs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbrüche wegen UEs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MODIFY II						
UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UEs	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
Therapiebedingte UEs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapiebedingte SUEs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbrüche wegen UEs	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UEs: Unerwünschte Ereignisse; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Einschätzung zu UEs, SUEs, therapiebedingten UEs, therapiebedingten SUEs und Therapieabbrüchen wegen UEs

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung der Endpunkte oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Einschätzung zu schweren UEs

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	390	255 (65,4)	400	248 (62,0)	1,05 [0,95; 1,17]	0,369	3,38 [-3,33; 10,06]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	390	84 (21,5)	400	80 (20,0)	1,08 [0,82; 1,41]	0,683	1,54 [-4,13; 7,22]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	390	120 (30,8)	400	126 (31,5)	0,98 [0,79; 1,20]	0,861	-0,73 [-7,18; 5,73]
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	390	47 (12,1)	400	36 (9,0)	1,34 [0,89; 2,02]	0,165	3,05 [-1,24; 7,43]
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	390	32 (8,2)	400	20 (5,0)	1,64 [0,96; 2,82]	0,072	3,21 [-0,26; 6,84]
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	390	4 (1,0)	400	1 (0,3)	3,43 [0,59; 19,87]	0,227	0,78 [-0,47; 2,39]
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	390	4 (1,0)	400	1 (0,3)	3,43 [0,59; 19,87]	0,227	0,78 [-0,47; 2,39]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 4	390	1 (0,3)	400	0 (0,0)	7,58 [0,15; 382,18]	0,369	0,26 [-0,70; 1,44]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 255 Patienten (65,4%) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY I und bei 248 Patienten (62,0%) im Placebo-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,05 (95 %-KI: [0,95; 1,17]) sowie einer absoluten RD von 3,4 %-P. (95 %-KI: [-3,3; 10,1]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,369$).

SUEs waren im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 wiederum bei 120 Patienten (30,8%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 126 Patienten (31,5%) im Placebo-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 0,98; 95 %-KI: [0,79; 1,20]; RD: -0,7 %-P.; 95 %-KI: [-7,2; 5,7]; $p=0,861$).

UEs schwerer Intensität wurden im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 bei 47 Patienten (12,1%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 36 Patienten (9,0%) im Placebo-Arm beobachtet. Dies entspricht einem RR von 1,34 (95 %-KI: [0,89; 2,02]) sowie einer absoluten RD von 3,1 %-P. (95 %-KI: [-1,2; 7,4]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,165$).

Therapiebedingte UEs (Bezlotoxumab: 8,2%; Placebo: 5,0%) und therapiebedingte SUEs (Bezlotoxumab: 1,0%; Placebo: 0,3%) waren in den jeweils untersuchten Zeiträumen nur vergleichsweise wenige aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 1,64; 95 %-KI: [0,96; 2,82]; $p=0,072$ bzw. Peto-OR: 3,43; 95 %-KI: [0,59; 19,87]; $p=0,227$).

Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden lediglich bei einem Patienten im Bezlotoxumab-Arm beobachtet.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	396	230 (58,1)	381	230 (60,4)	0,96 [0,86; 1,08]	0,553	-2,29 [-9,17; 4,63]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	396	72 (18,2)	381	87 (22,8)	0,80 [0,60; 1,05]	0,112	-4,65 [-10,36; 1,03]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	396	111 (28,0)	381	129 (33,9)	0,83 [0,67; 1,02]	0,081	-5,83 [-12,31; 0,68]
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	396	36 (9,1)	381	47 (12,3)	0,74 [0,49; 1,11]	0,148	-3,25 [-7,70; 1,12]
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	396	27 (6,8)	381	26 (6,8)	1,00 [0,59; 1,68]	> 0,999	-0,01 [-3,66; 3,62]
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	396	0 (0,0)	381	1 (0,3)	0,13 [0,00; 6,56]	0,368	-0,26 [-1,47; 0,70]
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	396	0 (0,0)	381	1 (0,3)	0,13 [0,00; 6,56]	0,368	-0,26 [-1,47; 0,70]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 4	396	0 (0,0)	381	0 (0,0)	-	-	0,00 [-1,00; 0,96]

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
 d: CSZ-Methode
 e: Methode nach Miettinen und Nurminen
 KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 230 Patienten (58,1 %) im Bezlotoxumab-Arm der Studie MODIFY II und bei 230 Patienten (60,4 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 0,96 (95 %-KI: [0,86; 1,08]) sowie einer absoluten RD von -2,3 %-P. (95 %-KI: [-9,2; 4,6]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,553$).

SUEs waren im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 wiederum bei 111 Patienten (28,0 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 129 Patienten (33,9 %) im Placebo-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 0,83; 95 %-KI: [0,67; 1,02]; RD: -5,8 %-P.; 95 %-KI: [-12,3; 0,7]; $p=0,081$).

UEs schwerer Intensität wurden im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 bei 36 Patienten (9,1 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 47 Patienten (12,3 %) im Placebo-Arm beobachtet. Dies entspricht einem RR von 0,74 (95 %-KI: [0,49; 1,11]) sowie einer absoluten RD von -3,3 %-P. (95 %-KI: [-7,7; 1,1]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,148$).

Therapiebedingte UEs (Bezlotoxumab: 6,8 %; Placebo: 6,8 %) und therapiebedingte SUEs (Bezlotoxumab: 0 %; Placebo: 0,3 %) waren in den jeweils untersuchten Zeiträumen nur vergleichsweise wenige aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 1,00; 95 %-KI: [0,59; 1,68]; $p>0,999$ bzw. Peto-OR: 0,13; 95 %-KI: [0,00; 6,56]; $p=0,368$).

Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden bei keinem der Patienten in der Studie beobachtet.

Ergebnisse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II

Die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus MODIFY II, die an der neunmonatigen Extensionsphase teilgenommen haben, sind in Tabelle 4-85 dargestellt. Insgesamt war 12 Monate nach Studienbeginn (3 Monate Beobachtung in der Hauptstudie und 9 Monate in der Extensionsphase) bei 16 Patienten (16,0 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 13 Patienten (15,7 %) im Placebo-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Damit zeigte sich auch 12 Monate nach Beginn der Behandlung ein ausgeglichenes Verhältnis an SUEs zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II, Extensionsphase)

	Studie: MODIFY II ^a	
	Bezlotoxumab N ^b = 100	Placebo N ^b = 83
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, n (%)		
Ja	16 (16,0)	13 (15,7)
Nein	84 (84,0)	70 (84,3)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)		
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT), Extensionskohorte		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden relevanten Studien MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Zudem stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vollständig überein. Insofern könnte die etwas später gestartete Studie MODIFY II auch als Erweiterung von MODIFY I angesehen werden. Die Daten der beiden Studien stehen auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurde zusätzlich zur IPD-Meta-Analyse eine mögliche Heterogenität der Studien mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Die Ergebnisse dieser Heterogenitätstests für die einzelnen Analysen sind im Folgenden aufgeführt:

- UEs bis Woche 4: $p=0,255$
- SUEs bis Woche 4: $p=0,131$
- SUEs bis Woche 12: $p=0,272$
- Schwere UEs bis Woche 4: $p=0,044$
- Therapiebedingte UEs bis Woche 4: $p=0,197$
- Therapiebedingte SUEs bis Woche 4: $p=1,000$
- Therapiebedingte SUEs bis Woche 12: $p=1,000$

Mit Ausnahme der Analyse der schweren UEs liegen die Ergebnisse der Heterogenitätstests in allen Fällen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d.h. es liegt höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Für die Analyse der schweren UEs lag das Ergebnis des Heterogenitätstests hingegen unter der vordefinierten Schwelle von 0,05, d.h. es liegt ein Hinweis auf heterogene Studienergebnisse vor. Für die Interpretation des Zusatznutzens ist diese Heterogenität in jedem Fall ohne Bedeutung, da sich aufgrund des fehlenden signifikanten Unterschieds

zwischen den Behandlungsgruppen weder aus den Ergebnissen der beiden Einzelstudien noch aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse ein Zusatznutzen für schwere UE ableiten lässt.

Für Therapieabbrüchen wegen UEs bis Woche 4 konnte kein Heterogenitätstest berechnet werden, da insgesamt nur 1 Patient in beiden Studien die Therapie vorzeitig wegen eines UEs abgebrochen hatte.

Die Lage der Effektschätzer und des zugehörigen 95 %-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

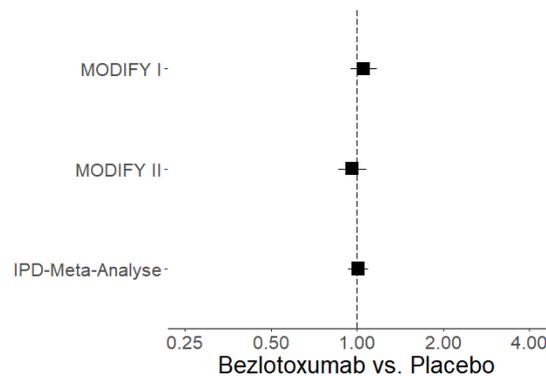


Abbildung 4-23: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

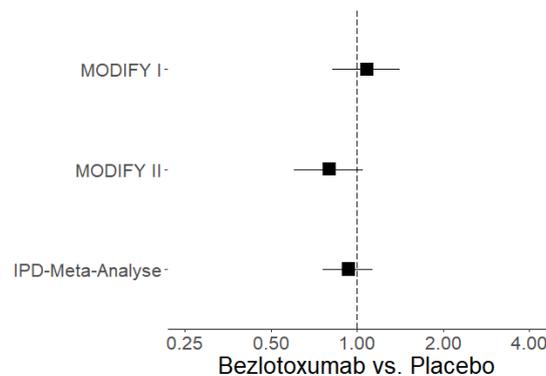


Abbildung 4-24: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

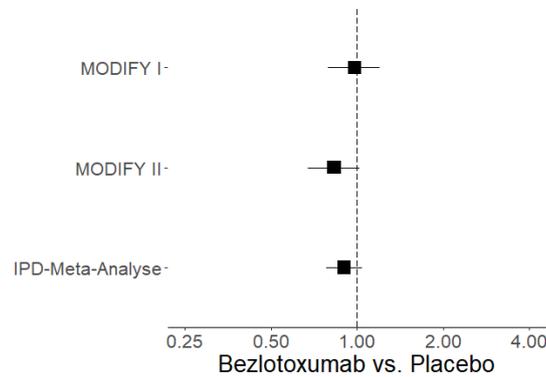


Abbildung 4-25: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 12“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

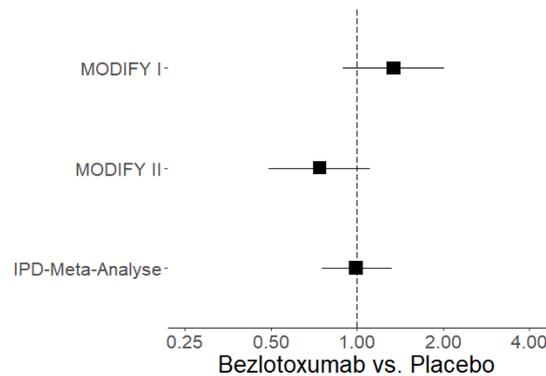


Abbildung 4-26: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

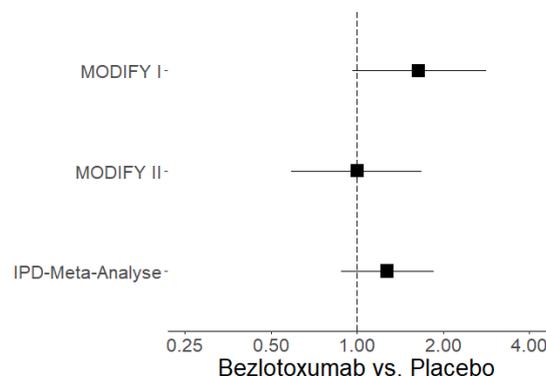


Abbildung 4-27: Ergebnisse für „Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

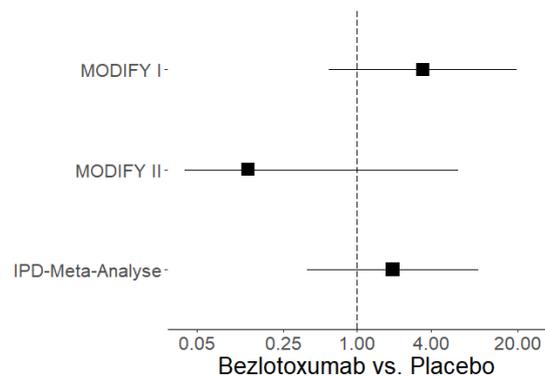


Abbildung 4-28: Ergebnisse für „Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

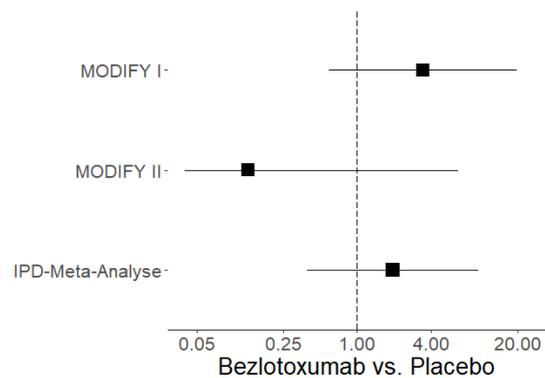


Abbildung 4-29: Ergebnisse für „Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 12“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

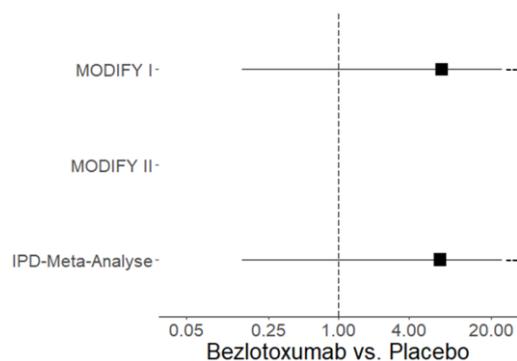


Abbildung 4-30: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

Hauptanalyse

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786	485 (61,7)	781	478 (61,2)	1,01 [0,93; 1,09]	0,893	0,50 [-4,32; 5,32]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786	156 (19,8)	781	167 (21,4)	0,93 [0,76; 1,13]	0,533	-1,54 [-5,55; 2,48]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	786	231 (29,4)	781	255 (32,7)	0,90 [0,78; 1,04]	0,212	-3,26 [-7,83; 1,32]
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786	83 (10,6)	781	83 (10,6)	0,99 [0,75; 1,32]	0,979	-0,07 [-3,14; 3,00]
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786	59 (7,5)	781	46 (5,9)	1,27 [0,88; 1,85]	0,248	1,62 [-0,87; 4,14]
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786	4 (0,5)	781	2 (0,3)	1,94 [0,39; 9,63]	0,533	0,25 [-0,47; 1,07]
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	786	4 (0,5)	781	2 (0,3)	1,94 [0,39; 9,63]	0,533	0,25 [-0,47; 1,07]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 4	786	1 (0,1)	781	0 (0,0)	7,34 [0,15; 370,03]	0,516	0,13 [-0,36; 0,72]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
 d: CSZ-Methode
 e: Methode nach Miettnin und Nurminen
 KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 war bei 485 Patienten (61,7%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 478 Patienten (61,2%) im Placebo-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo von 1,01 (95%-KI: [0,93; 1,09]) sowie einer absoluten RD von 0,5%-P. (95%-KI: [-4,3; 5,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,893$).

Am häufigsten traten unter Bezlotoxumab UEs aus den SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (24,3%), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (19,6%) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (15,0%) auf (vgl. Tabelle 4-87). Häufigstes UE auf Ebene der PTs war „Übelkeit“ (6,6%), gefolgt von „Diarrhö“ (6,0%) und „Fieber“ (4,6%). Weder auf Ebene der SOCs noch auf Ebene der PTs konnten wesentliche Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit zwischen Bezlotoxumab- und Placebo-Arm beobachtet werden. Eine vollständige Auflistung aller UEs nach SOC und PT findet sich in Referenz [52].

SUEs waren im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 12 wiederum bei 231 Patienten (29,4%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 255 Patienten (32,7%) im Placebo-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 0,90; 95%-KI: [0,78; 1,04]; RD: -3,3%-P.; 95%-KI: [-7,8; 1,3]; $p=0,212$).

Am häufigsten traten unter Bezlotoxumab SUEs aus den SOCs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (13,2%), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (6,2%) und „Herzkrankungen“ (4,6%) auf (vgl. Tabelle 4-87). Häufigstes SUE auf Ebene der PTs war „Clostridium difficile Infektion“ (3,1%), gefolgt von „Diarrhö“ (2,0%) und „Harnwegsinfektion“ (1,9%). Auf Ebene der PTs konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen Bezlotoxumab- und Placebo-Arm beobachtet werden. Auf Ebene der SOCs wiederum ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten von „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ um 25% (RR: 0,75; 95%-KI: [0,59; 0,95]; $p=0,015$). Häufigste PTs in dieser SOC waren:

- Clostridium difficile Infektion (Bezlotoxumab: 3,1%, Placebo: 6,9%)
- Harnwegsinfektion (Bezlotoxumab: 1,9%, Placebo: 1,2%)
- Sepsis (Bezlotoxumab: 1,7%, Placebo: 3,1%)
- Pneumonie (Bezlotoxumab: 1,5%, Placebo: 2,6%)

Eine vollständige Auflistung aller SUEs nach SOC und PT findet sich in Referenz [52].

UEs schwerer Intensität wurden im Zeitraum von der Baseline-Visite bis Woche 4 bei 83 Patienten (10,6%) im Bezlotoxumab-Arm und bei 83 Patienten (10,6%) im Placebo-Arm beobachtet. Dies entspricht einem RR von 0,99 (95%-KI: [0,75; 1,32]) sowie einer absoluten RD von -0,1%-P. (95%-KI: [-3,1; 3,0]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,979$).

Therapiebedingte UEs (Bezlotoxumab: 7,5%; Placebo: 5,9%) und therapiebedingte SUEs (Bezlotoxumab: 0,5%; Placebo: 0,3%) waren in den jeweils untersuchten Zeiträumen nur vergleichsweise wenige aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 1,27; 95 %-KI: [0,88; 1,85]; p=0,248 bzw. Peto-OR: 1,94; 95 %-KI: [0,39; 9,63]; p=0,533).

Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden lediglich bei einem Patienten im Bezlotoxumab-Arm beobachtet.

Tabelle 4-87: Auflistung der UEs bis Woche 4 nach SOC (MedDRA Version 16.1, IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	786	31 (3,9)	781	26 (3,3)	1,18 [0,71; 1,98]	0,533	0,61 [-1,28; 2,54]
Herzkrankungen	786	29 (3,7)	781	39 (5,0)	0,74 [0,46; 1,18]	0,248	-1,30 [-3,40; 0,73]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	786	3 (0,4)	781	7 (0,9)	0,44 [0,13; 1,54]	0,248	-0,51 [-1,50; 0,33]
Endokrine Erkrankungen	786	2 (0,3)	781	1 (0,1)	1,94 [0,20; 18,65]	0,683	0,13 [-0,49; 0,81]
Augenerkrankungen	786	9 (1,1)	781	10 (1,3)	0,89 [0,37; 2,19]	0,871	-0,14 [-1,33; 1,04]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	786	191 (24,3)	781	161 (20,6)	1,18 [0,98; 1,42]	0,082	3,69 [-0,45; 7,82]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	786	118 (15,0)	781	101 (12,9)	1,16 [0,91; 1,49]	0,248	2,08 [-1,36; 5,53]
Leber- und Gallenerkrankungen	786	7 (0,9)	781	6 (0,8)	1,16 [0,39; 3,46]	0,859	0,12 [-0,88; 1,15]
Erkrankungen des Immunsystems	786	4 (0,5)	781	4 (0,5)	0,99 [0,25; 3,99]	> 0,999	-0,00 [-0,86; 0,85]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	786	154 (19,6)	781	183 (23,4)	0,84 [0,69; 1,01]	0,070	-3,84 [-7,91; 0,23]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	786	26 (3,3)	781	30 (3,8)	0,86 [0,51; 1,44]	0,683	-0,53 [-2,44; 1,34]
Untersuchungen	786	45 (5,7)	781	48 (6,1)	0,93 [0,63; 1,38]	0,794	-0,42 [-2,80; 1,95]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	786	40 (5,1)	781	51 (6,5)	0,78 [0,52; 1,16]	0,248	-1,44 [-3,82; 0,89]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	786	45 (5,7)	781	42 (5,4)	1,06 [0,71; 1,60]	0,828	0,35 [-1,96; 2,66]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	786	11 (1,4)	781	11 (1,4)	0,99 [0,43; 2,28]	> 0,999	-0,01 [-1,27; 1,25]
Erkrankungen des Nervensystems	786	83 (10,6)	781	75 (9,6)	1,10 [0,82; 1,48]	0,543	0,96 [-2,04; 3,96]
Psychiatrische Erkrankungen	786	29 (3,7)	781	29 (3,7)	0,99 [0,60; 1,65]	> 0,999	-0,02 [-1,95; 1,90]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	786	36 (4,6)	781	31 (4,0)	1,15 [0,72; 1,85]	0,566	0,61 [-1,43; 2,67]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	786	5 (0,6)	781	4 (0,5)	1,24 [0,34; 4,60]	0,821	0,12 [-0,75; 1,03]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	786	64 (8,1)	781	50 (6,4)	1,27 [0,89; 1,82]	0,248	1,74 [-0,84; 4,36]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	786	47 (6,0)	781	61 (7,8)	0,77 [0,53; 1,11]	0,157	-1,83 [-4,39; 0,69]
Gefäßerkrankungen	786	31 (3,9)	781	31 (4,0)	0,99 [0,61; 1,62]	> 0,999	-0,03 [-2,01; 1,95]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-88: Auflistung der SUEs bis Woche 12 nach SOC (MedDRA Version 16.1, IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	786	11 (1,4)	781	8 (1,0)	1,37 [0,55; 3,38]	0,533	0,38 [-0,78; 1,58]
Herzkrankungen	786	36 (4,6)	781	27 (3,5)	1,32 [0,81; 2,16]	0,271	1,12 [-0,85; 3,14]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	786	0 (0,0)	781	1 (0,1)	0,13 [0,00; 6,78]	0,370	-0,13 [-0,72; 0,36]
Endokrine Erkrankungen	786	1 (0,1)	781	0 (0,0)	7,34 [0,15; 370,03]	0,516	0,13 [-0,36; 0,72]
Augenerkrankungen	786	1 (0,1)	781	0 (0,0)	7,34 [0,15; 370,03]	0,516	0,13 [-0,36; 0,72]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	786	49 (6,2)	781	42 (5,4)	1,16 [0,78; 1,73]	0,533	0,86 [-1,49; 3,22]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	786	19 (2,4)	781	19 (2,4)	0,99 [0,53; 1,86]	> 0,999	-0,02 [-1,61; 1,57]
Leber- und Gallenerkrankungen	786	7 (0,9)	781	2 (0,3)	3,04 [0,82; 11,25]	0,103	0,63 [-0,14; 1,60]
Erkrankungen des Immunsystems	786	1 (0,1)	781	2 (0,3)	0,51 [0,05; 4,91]	0,602	-0,13 [-0,81; 0,48]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	786	104 (13,2)	781	138 (17,7)	0,75 [0,59; 0,95]	0,015	-4,44 [-8,03; -0,86]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	786	10 (1,3)	781	9 (1,2)	1,10 [0,45; 2,70]	0,887	0,12 [-1,06; 1,31]
Untersuchungen	786	3 (0,4)	781	4 (0,5)	0,75 [0,17; 3,29]	0,770	-0,13 [-0,97; 0,66]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	786	11 (1,4)	781	16 (2,0)	0,68 [0,32; 1,46]	0,530	-0,65 [-2,06; 0,68]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	786	3 (0,4)	781	4 (0,5)	0,75 [0,17; 3,29]	0,770	-0,13 [-0,97; 0,66]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	786	18 (2,3)	781	16 (2,0)	1,12 [0,57; 2,18]	0,805	0,24 [-1,26; 1,77]
Erkrankungen des Nervensystems	786	13 (1,7)	781	8 (1,0)	1,61 [0,68; 3,81]	0,293	0,63 [-0,56; 1,90]
Psychiatrische Erkrankungen	786	7 (0,9)	781	5 (0,6)	1,39 [0,45; 4,33]	0,683	0,25 [-0,71; 1,26]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	786	16 (2,0)	781	18 (2,3)	0,88 [0,45; 1,72]	0,794	-0,27 [-1,80; 1,23]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	786	28 (3,6)	781	24 (3,1)	1,16 [0,68; 1,98]	0,683	0,49 [-1,33; 2,33]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	786	1 (0,1)	781	3 (0,4)	0,36 [0,05; 2,59]	0,331	-0,26 [-1,01; 0,37]
Gefäßerkrankungen	786	5 (0,6)	781	13 (1,7)	0,40 [0,16; 1,02]	0,057	-1,03 [-2,26; 0,03]

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
e: Methode nach Miettinen und Nurminen
KI: Konfidenzintervall

Nebenanalysen

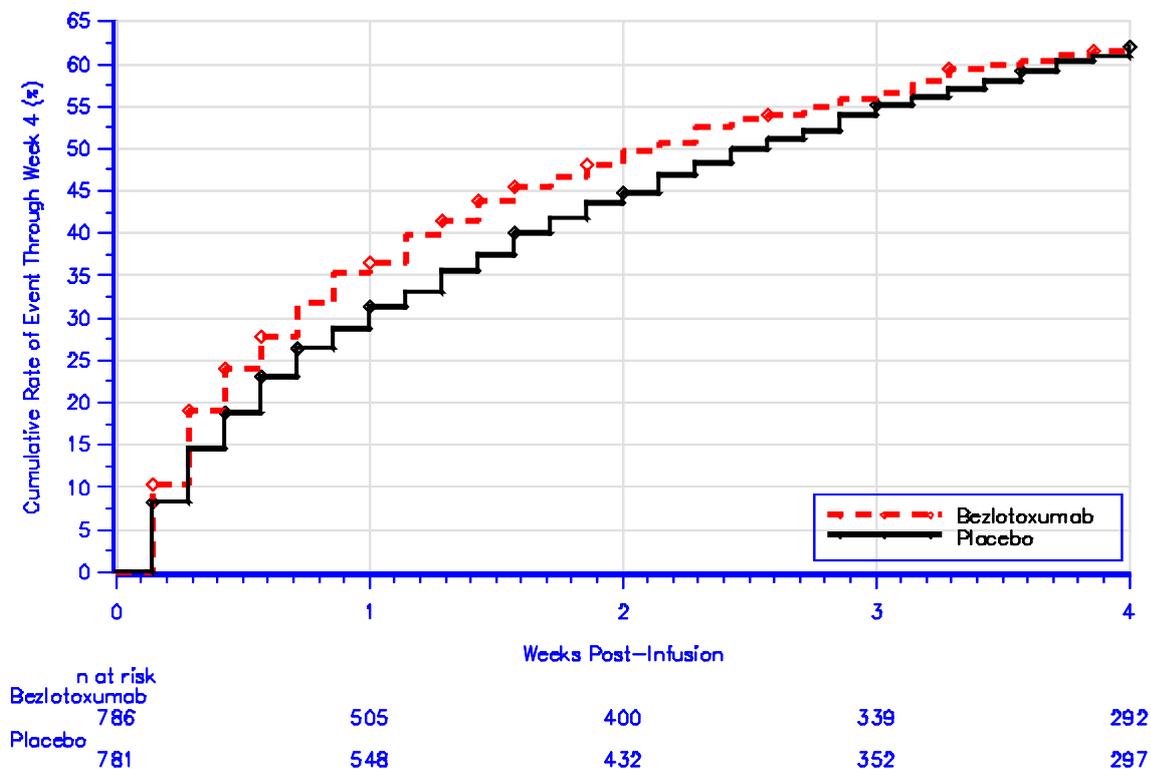
Ereigniszeitanalysen

Die folgenden Abbildungen und Tabellen zeigen die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zum ersten Ereignis. Unabhängig davon, welche Untergruppe der UEs ausgewertet wurde, ergibt sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen der Bezlotoxumab- und der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Tabelle 4-89: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786 485 (61,7)	2,1 [1,7; 2,6]		781 478 (61,2)	2,6 [2,1; 2,9]		1,07 [0,94; 1,21]	0,304

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

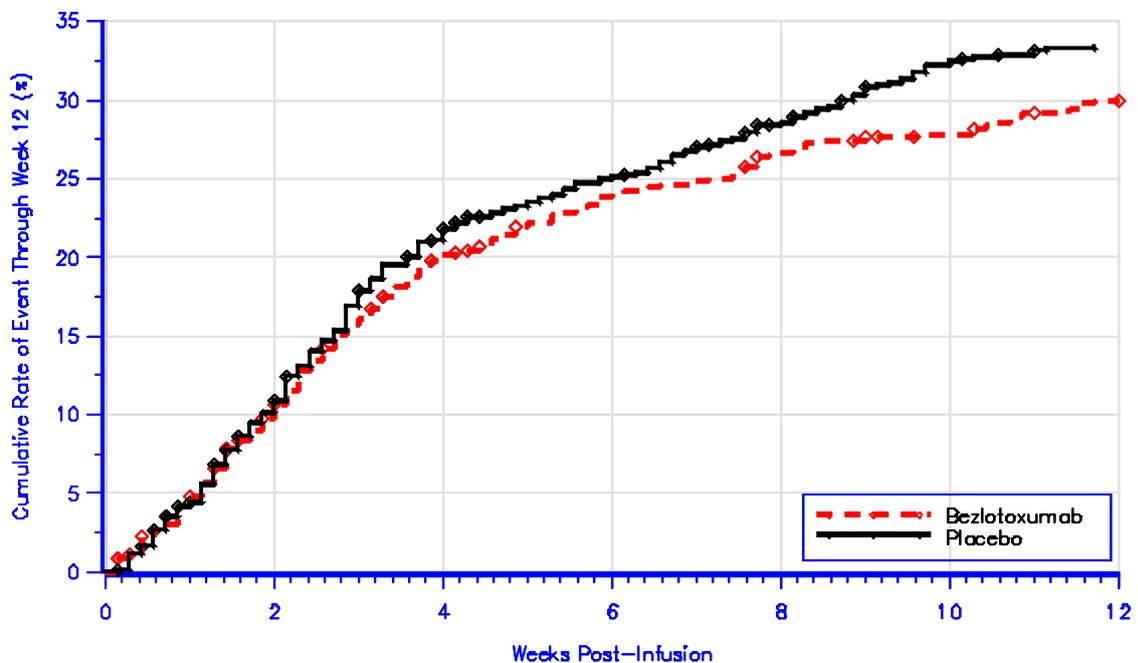
Abbildung 4-31: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-90: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Not reached [-; -]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Not reached [-; -]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	786 231 (29,4)	Not reached [-; -]		781 255 (32,7)	Not reached [-; -]		0,88 [0,74; 1,05]	0,163

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall



n at risk	0	2	4	6	8	10	12
Bezlotoxumab	786	697	613	575	553	539	521
Placebo	781	688	597	558	527	494	482

Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

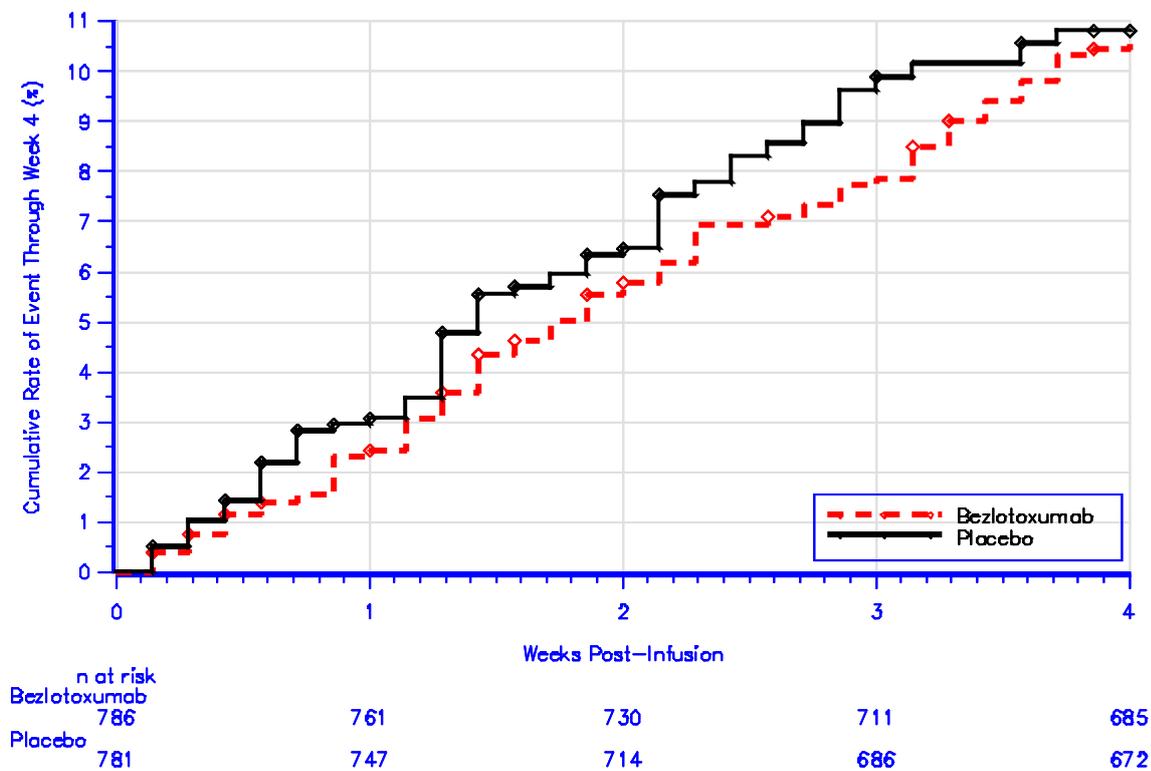
Abbildung 4-32: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-91: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786 83 (10,6)	Not reached [-; -]		781 83 (10,6)	Not reached [-; -]		0,98 [0,72; 1,33]	0,888

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

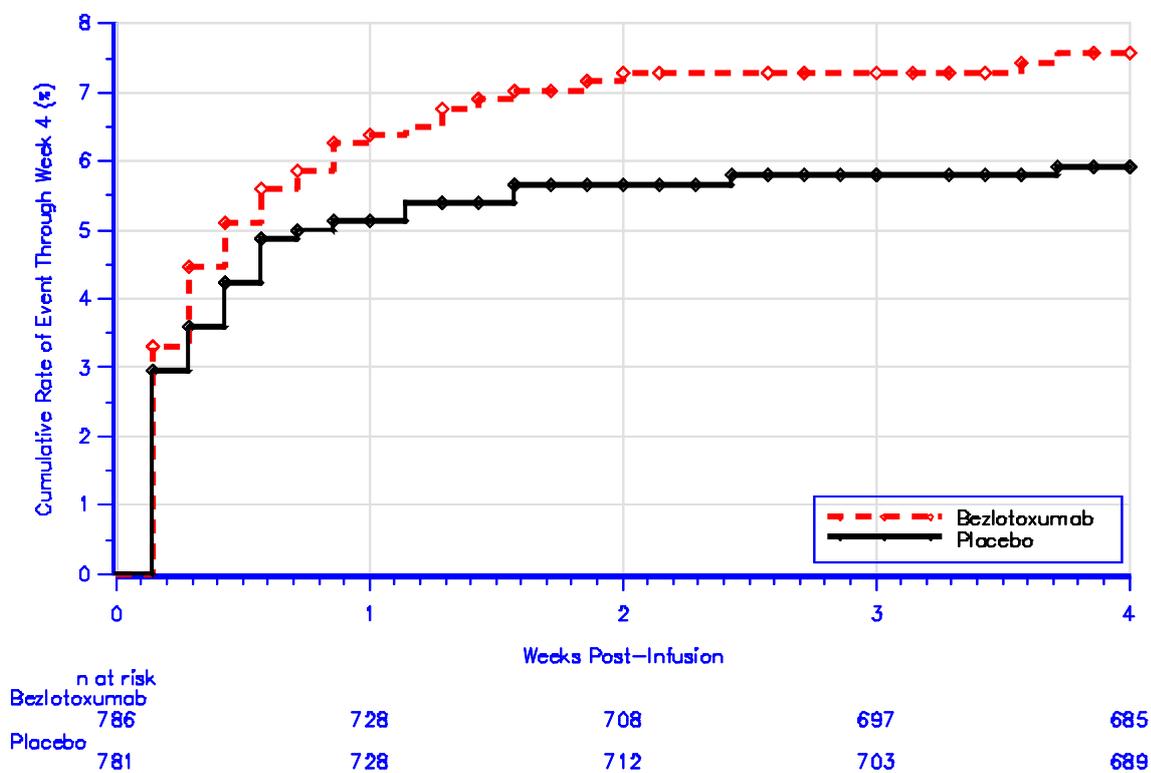
Abbildung 4-33: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-92: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Not reached [-; -]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Not reached [-; -]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	786	59 (7,5)	Not reached [-; -]	781	46 (5,9)	Not reached [-; -]	1,28 [0,87; 1,89]	0,206

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

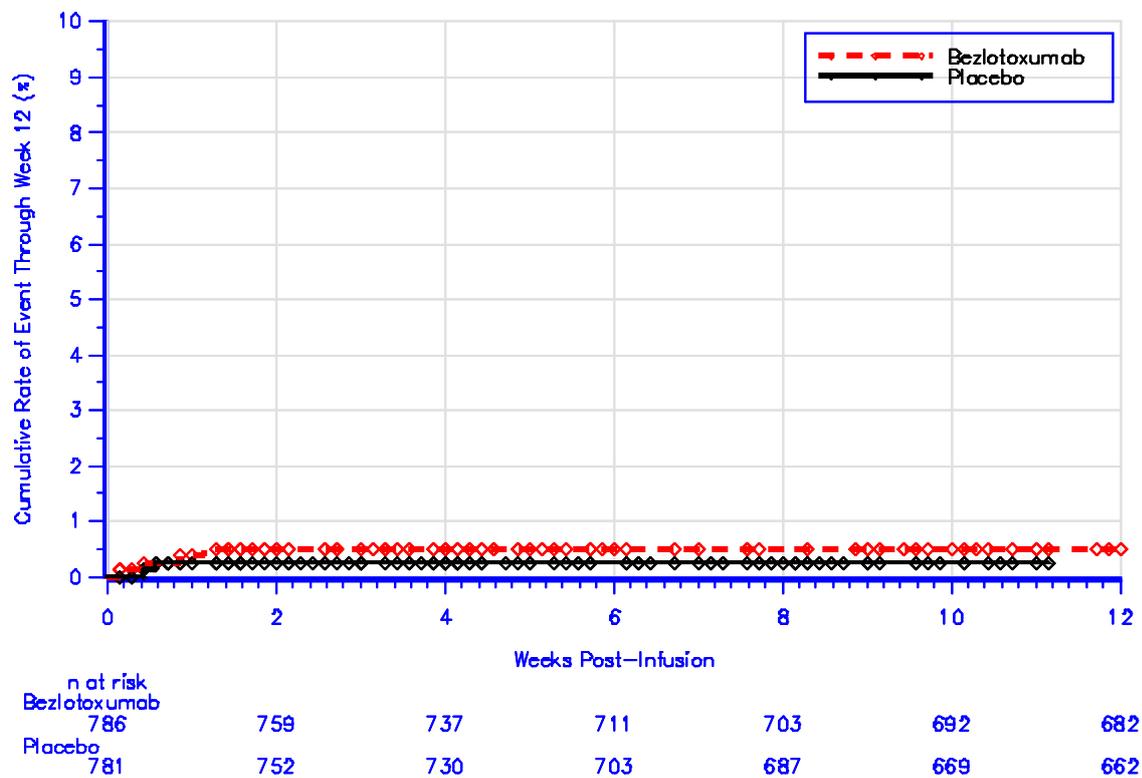
Abbildung 4-34: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-93: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	786 4 (0,5)	Not reached [-; -]		781 2 (0,3)	Not reached [-; -]		1,99 [0,36; 10,86]	0,427

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-35: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 (IPD-Meta-Analyse)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; IPD: Individuelle Patientendaten, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Bezlotoxumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem entspricht die in der Studie zur Behandlung der CDI angewendete Antibiotikatherapie der in der klinischen Praxis eingesetzten Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Registerdaten bei Cioni *et al.* 2016, Feher *et al.* 2017, Khanafer *et al.* 2015, Sabau *et al.* 2014 [48-51]). Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach WHO-Stratum kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Bezlotoxumab in Zentren mit anderem Versorgungsstandard als Deutschland (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der gepoolten Daten aus der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien MODIFY I und MODIFY II. Die folgenden Subgruppen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region (WHO-Stratum A, anderes WHO-Stratum)²⁹
- Krankheitsschwere (Zar-Score ≥ 2 , Zar-Score <2)
- Rezurrenzrisiko (hoch, niedrig)

²⁹ Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung, ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit [12]. Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und niedriger Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland.

Zudem werden die a priori definierten Subgruppen für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“, und „Globale Heilung“ präsentiert. Es handelt sich dabei um Subgruppenanalysen nach:

- Land (US, Ex-US)
- Hospitalisierungsstatus zur Baseline-Visite (stationär vs. ambulant)
- Ribotyp 027 (ja, nein)
- Epidemischem Stamm³⁰ (ja, nein)
- Hypervirulentem Stamm³¹ (ja, nein)
- Vorgeschichte mit CDI-Episoden innerhalb der vergangenen 6 Monate (ja, nein, unbekannt)
- Immunsuppression zur Baseline-Visite (ja, nein)
- Standard-Antibiotikatherapie zur Baseline-Visite (Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin)

Für weitere Endpunkte außer „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran's-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 91 Testungen durchgeführt (13 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen zuzüglich zu 2 Endpunkten mit jeweils 13 Subgruppen, vgl. Tabelle 4-94). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ist demnach rein statistisch mit etwa 5 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen; tatsächlich beobachtet wurden 6 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 30,4 % mindestens eine solche Anzahl

³⁰ Ribotyp 027, 014, 002, 001, 106 oder 020.

³¹ Ribotyp 027, 078 oder 244.

positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen 0,9 %.

Tabelle 4-94: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	91
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	6
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	5
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 6 falsch positiven Interaktionstests^b	30,4 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	0,9 %
<p>a: 13 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen + 2 Endpunkte mit jeweils 13 Subgruppen 91 Testungen insgesamt</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD [53]</p>	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (vgl. Abbildung 4-2) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wurden der Vollständigkeit halber aber dennoch dem Nutzendossier in Quelle [23] beigelegt. Ebenso sind auch die Subgruppenanalysen der Einzelstudien der Vollständigkeit halber dem Dossier beigelegt [45, 46], werden aber nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgende Tabelle 4-95 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse aus den Studien MODIFY I und MODIFY II durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter:

Positive Interaktionstests für Wiederauftreten der CDI ($p=0,010$), globale Heilung ($p=0,004$) und Re-Hospitalisierungen bei stationären Patienten ($p=0,019$)

- Subgruppe Geschlecht:
Positive Interaktionstests für Wiederauftreten der CDI ($p=0,026$) und globale Heilung ($p=0,011$)
- Subgruppe Rezurrenzrisiko:
Positiver Interaktionstest für Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ($p=0,045$)

Für drei Endpunkte (therapiebedingte SUEs bis Woche 4, therapiebedingte SUEs bis Woche 12, Therapieabbrüche wegen UEs) wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik keine Subgruppenanalysen berechnet, da nicht genügend Ereignisse aufgetreten waren, um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Tabelle 4-95: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe												
	Endpunkte	Alters- gruppe	Geschlecht	Geografi- sche Region ^b	Schwere der CDI	Risiko des Wiederauf- tretens der CDI	Land	Hospitali- sierungs- status	Ribotyp 027	Epidemi- scher Stamm ^c	Hyper- virulenter Stamm ^d	Vor- geschichte der CDI	Immun- suppri- miert
Mortalität													
Gesamtmortalität	0,540	0,258	0,539	0,804	0,929								
Morbidität													
Wiederauftreten der CDI	0,010^e	0,026^e	0,844	0,366	0,076	0,779	0,640	0,449	0,324	0,475	0,832	0,467	0,831
Wiederauftreten der Diarrhö	0,058	0,146	0,665	0,722	0,282								
Globale Heilung	0,004^e	0,011^e	0,139	0,819	0,063	0,889	0,968	0,950	0,411	0,677	0,392	0,434	0,555
Klinische Heilung	0,730	0,873	0,372	0,460	0,685								
Schmerz	0,800	0,369	0,895	0,382	0,425								
Fieber	0,672	0,431	0,779	0,390	0,626								
Erhöhte Körpertemperatur	0,089	0,818	0,186	0,965	0,099								
Re-Hospitalisierung (stationär)	0,019^e	0,533	0,889	0,702	0,667								
Hospitalisierung (ambulant)	0,925	0,603	0,132	0,183	0,436								
Unerwünschte Ereignisse													
Unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,844	0,851	0,587	0,335	0,045^e								
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,928	0,538	0,076	0,661	0,294								
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 12 Wochen nach Infusion	0,306	0,951	0,334	0,661	0,074								
Schweres unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,584	0,169	0,135	0,643	0,113								
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,615	0,288	0,185	0,442	0,105								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe													
	Endpunkte	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region ^b	Schwere der CDI	Risiko des Wiederauftretens der CDI	Land	Hospitalisierungsstatus	Ribotyp 027	Epidemischer Stamm ^c	Hypervirulenter Stamm ^d	Vorgeschichte der CDI	Immunsupprimiert	Standard-Antibiotikatherapie / SoC
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 12 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA.
 c: Epidemischer Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 014, 002, 001, 106 und 020.
 d: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244.
 e: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05
 Leere Zellen bedeuten, dass die Subgruppenanalyse nicht geplant war.
 CDI: Clostridium difficile Infektion; n. c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Endpunkt: Wiederauftreten der CDI

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Wiederauftreten der CDI	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	391	69 (17,6)	368	79 (21,5)	0,83 [0,63; 1,11]	0,213	-3,55 [-9,22; 2,06]	0,010
≥ 65 Jahre	390	60 (15,4)	405	127 (31,4)	0,50 [0,38; 0,65]	< 0,001	-15,73 [-21,51; -9,93]	(85,00 %)
Geschlecht								
Männlich	339	56 (16,5)	324	65 (20,1)	0,83 [0,60; 1,16]	0,270	-3,34 [-9,32; 2,58]	0,026
Weiblich	442	73 (16,5)	449	141 (31,4)	0,52 [0,40; 0,67]	< 0,001	-15,21 [-20,71; -9,71]	(79,69 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care								

Für den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ lassen sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter und Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p=0,010$ ergibt sich in beiden Subgruppen nach Alter eine Reduktion des relativen Risikos unter Bezlotoxumab, die aber bei den Patienten ≥ 65 Jahre (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,38; 0,65]; $p<0,001$) stärker ausgeprägt ist als bei den Patienten <65 Jahre (RR: 0,83; 95 %-KI: [0,63; 1,11]; $p=0,213$). Für die Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Ein Alter von mindestens 65 Jahren ist ein bekannter prognostischer Marker für das Auftreten der CDI an sich, aber auch im Speziellen für das Wiederauftreten der CDI nach Heilung der vorherigen Episode [2]. Zudem ist das Alter ≥ 65 Jahre einer der Risikofaktoren, die in der Fachinformation von ZINPLAVA[®] genannt werden und somit die Zielpopulation von Bezlotoxumab definieren [1]. Zur bekannten Eigenschaft des Alters ≥ 65 Jahre als Risikofaktor passt, dass die beobachteten Unterschiede im Therapieeffekt insbesondere auf Unterschiede der Ansprechraten im Placebo-Arm zurückzuführen sind. Bei diesen Patienten handelt es sich im Sinne der Prävention rekurrenter Episoden letztlich um unbehandelte Patienten. Im Vergleich dazu erweisen sich die Ansprechraten im Bezlotoxumab-Arm in beiden Subgruppen als sehr ähnlich.

Letztlich wäre eine solche Effektmodifikation in der Bewertung des Zusatznutzens aber von untergeordneter Bedeutung, da das Alter ≥ 65 Jahren einer der in der Fachinformation von ZINPLAVA[®] genannten Faktoren ist, die Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko – und damit die Zielpopulation von Bezlotoxumab – definieren [1]. Bei Patienten <65 Jahren sollte Bezlotoxumab hingegen nur eingesetzt werden, wenn mindestens einer der anderen Risikofaktoren aus der Fachinformation vorliegt.

Des Weiteren ergeben sich Unterschiede im Therapieeffekt in den Subgruppen nach Geschlecht, wobei der Therapieeffekt bei weiblichen Patienten (RR: 0,52; 95 %-KI: [0,40; 0,67]; $p<0,001$) stärker ausgeprägt war als bei männlichen Patienten (RR: 0,83; 95 %-KI: [0,60; 1,16]; $p=0,270$). Für die Subgruppe der weiblichen Patienten war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Ähnlich wie in der Subgruppenanalyse nach Alter sind die Unterschiede im Therapieeffekt vor allem auf Unterschiede in der Kontrollgruppe zurückzuführen, während die Ansprechraten im Bezlotoxumab-Arm in beiden Subgruppen nahezu gleich waren.

Es besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Innerhalb der beiden MODIFY-Studien ergab sich ansonsten nur noch für den Endpunkt „Globale Heilung“ eine potenzielle Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht. Wie im nächsten Abschnitt näher ausgeführt, ist die Auswertung der beiden Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ sehr stark miteinander verbunden, so dass ein positiver Interaktionstest in der gleichen Subgruppe für beide Endpunkte nicht unbedingt als Nachweis der Konsistenz der Effektmodifikation über mehrere Endpunkte hinweg gedeutet werden kann.

Aus der Literatur sind insgesamt drei Analysen bekannt, in denen das Geschlecht als möglicher Risikofaktor für das Wiederauftreten der CDI untersucht wurde. In der Analysen von Ma *et al.* [54] wurde hierbei ein höheres Rezidivrisiko bei Frauen als bei Männern beobachtet, während anhand der Ergebnisse von Roncarati *et al.* [55] und Lessa *et al.* [56] nicht auf einen solchen Unterschied geschlossen werden kann. Bei insgesamt heterogener Datenlage können diese Artikel also höchstens einen möglichen Hinweis auf ein höheres Rezidivrisiko bei Frauen liefern. Dementsprechend urteilt auch die EMA im EPAR von Bezlotoxumab, dass die Ergebnisse zu einer möglichen Effektmodifikation durch das Geschlecht „mit Vorsicht zu interpretieren sind“³² [2].

Aufgrund der unklaren Datenlage zu Geschlecht als Effektmodifikator und im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

³² Engl. Originaltext: “These results should however be interpreted with caution.”

Endpunkt: Globale Heilung

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d		
Alter								
< 65 Jahre	391	245 (62,7)	368	220 (59,8)	1,05 [0,93; 1,17]	0,445	2,72 [-4,24; 9,67]	0,004
≥ 65 Jahre	390	251 (64,4)	405	195 (48,1)	1,34 [1,18; 1,52]	< 0,001	16,31 [9,43; 23,03]	(87,79 %)
Geschlecht								
Männlich	339	207 (61,1)	324	189 (58,3)	1,05 [0,92; 1,19]	0,461	2,85 [-4,72; 10,38]	0,011
Weiblich	442	289 (65,4)	449	226 (50,3)	1,31 [1,17; 1,46]	< 0,001	15,39 [8,92; 21,73]	(84,36 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II), Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care								

Für den Endpunkt „Globale Heilung“ lassen sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter und Geschlecht beobachten.

Wie auch bereits in den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ ist der Therapieeffekt für „Globale Heilung“ stärker ausgeprägt bei Patienten ≥ 65 Jahre und bei weiblichen Patienten. Ebenfalls in Analogie zum Wiederauftreten der CDI gehen die Unterschiede in den Therapieeffekten in beiden Subgruppenanalysen vor allem auf Unterschiede der Ansprechraten im Placebo-Arm zurück, während die Ansprechraten im Bezlotoxumab-Arm nahezu gleich waren.

Die Tatsache, dass sich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Wiederauftretens der CDI und der globalen Heilung spiegeln, ist nicht weiter verwunderlich, da die Erhebung der beiden Endpunkte sehr stark miteinander verbunden ist. Für beide Endpunkte können letztlich nur diejenigen Patienten in die Ansprechraten eingehen, bei denen eine klinische Heilung der initialen Episode vorgelegen hatte (vgl. Abbildung 4-1). Wann ein Ereignis für welchen Endpunkt als Ereignis gezählt wird, hängt anschließend davon ab, ob eine Rekurrenz aufgetreten (Wiederauftreten der CDI) oder nicht aufgetreten war (Globale Heilung). Bei gleicher Rate der klinischen Heilung der initialen Episode stellt die globale Heilung in gewissem Sinne also das Gegenereignis des Wiederauftretens der CDI dar.

Potenzielle Effektmodifikationen, die in dem einen Endpunkt auftreten, spiegeln sich damit zwangsläufig auch in den Ergebnissen des anderen Endpunkts. Aus diesem Grund lassen sich die Schlussfolgerungen, die im Zusammenhang mit dem Wiederauftreten der CDI getroffen wurden, vollständig auf die globale Heilung übertragen. Eine separate Überprüfung der potenziellen Effektmodifikationen für den Endpunkt „Globale Heilung“ ist nicht sinnvoll.

Endpunkt: Hospitalisierungen

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d		
Alter								
< 65 Jahre	232	21 (9,1)	212	20 (9,4)	0,98 [0,54; 1,76]	0,938	-0,22 [-5,85; 5,33]	0,019
≥ 65 Jahre	298	22 (7,4)	308	56 (18,2)	0,40 [0,25; 0,64]	< 0,001	-11,11 [-16,53; -5,86]	(81,72 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I vs. MODIFY II) und Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care								

Für den Endpunkt „Hospitalisierung“ zeigt das Ergebnis des Interaktionstests für die Analyse der re-hospitalisierten Patienten eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von $p=0,019$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre eine deutliche Reduktion des relativen Risikos zugunsten von Bezlotoxumab (RR: 0,40; 95 %-KI: [0,25; 0,64]; $p<0,001$), während der Anteil der re-hospitalisierten Patienten <65 Jahre in beiden Behandlungsarmen nahezu ausgeglichen ist (RR: 0,98; 95 %-KI: [0,54; 1,76]; $p=0,938$). Für die Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Da für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ ausschließlich CDI-assoziierte Hospitalisierungen berücksichtigt wurden, liegt die Vermutung nahe, dass die Patienten in der Analyse i. d. R. aufgrund eines Wiederauftretens der CDI re-hospitalisiert wurden. Für das Wiederauftreten der CDI wiederum ist ein Alter von mindestens 65 Jahren, wie oben erwähnt, ein bekannter und wichtiger Risikofaktor. Wenn die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelten Patienten tatsächlich vorwiegend aufgrund eines Wiederauftretens der CDI re-hospitalisiert wurden, ist eine Effektmodifikation auch der Re-Hospitalisierungen durch das Alter grundsätzlich plausibel. Wie oben beschrieben, wäre eine solche Effektmodifikation aber für die Bewertung des Zusatznutzens von untergeordneter Bedeutung, da es sich beim Alter ≥ 65 Jahre um einen der in der Fachinformation genannten Faktoren handelt, die das hohe Risiko einer CDI-Rekurrenz und damit die Zielpopulation von Bezlotoxumab definieren [1]. Bei Patienten <65 Jahre sollte Bezlotoxumab hingegen nur eingesetzt werden, wenn mindestens einer der übrigen Risikofaktoren vorliegt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „UE bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse)

Studie: MODIFY I, MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d		
Risiko des Wiederauftretens der CDI								
niedrig	189	116 (61,4)	192	100 (52,1)	1,18 [0,99; 1,41]	0,069	9,29 [-0,67; 19,07]	0,045
hoch	597	369 (61,8)	589	378 (64,2)	0,96 [0,88; 1,05]	0,530	-2,37 [-7,85; 3,13]	(75,18 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I), 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: CSZ-Methode e: Methode nach Miettinen und Nurminen CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ lässt sich bei der Analyse der Gesamtrate der UEs eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Rezidivrisiko beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von $p=0,045$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko eine leichte Erhöhung des relativen Risikos zuungunsten von Bezlotoxumab (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,99; 1,41]; $p=0,069$), während der Anteil der Patienten mit UE in der Subgruppe der Patienten mit hohem Risiko in etwa ausgeglichen ist.

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhalb der Subgruppen noch im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation voneinander ab. Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Wirksamkeit und Sicherheit von Bezlotoxumab wurden anhand der beiden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien MODIFY I und MODIFY II und im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (operationalisiert als Placebo-Gabe) untersucht. Um die Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der Studien MODIFY I und II im Rahmen einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst.

Mortalität

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen in Bezug auf die Auswertung der Mortalität bis Woche 12 eine leichte numerische Verringerung des relativen Risikos zugunsten von Bezlotoxumab (RR: 0,90; 95 %-KI: [0,64; 1,28]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,573$).

Wiederauftreten der CDI

Primärer Endpunkt beider Studien war das Wiederauftreten der CDI bis Woche 12. Bezüglich dieses Endpunkts ergab die IPD-Meta-Analyse eine erhebliche Verbesserung von Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo mit einer Reduktion des relativen Risikos um 38 % (RR: 0,62; 95 %-KI: [0,51; 0,76]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p<0,001$).

Zur Überprüfung der Robustheit der Analyse des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die allesamt ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse zeigten:

- Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (RR: 0,79; (95 %-KI: [0,70; 0,89]; $p < 0,001$)
- Nur Patienten mit klinischer Heilung (RR: 0,63; 95 %-KI: [0,52; 0,76]; $p < 0,001$)
- Propensity-Score-Analyse (RR: 0,64; 95 %-KI: [0,53; 0,79]; $p < 0,001$)
- Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein muss (RR: 0,62; 95 %-KI: [0,51; 0,75]; $p < 0,001$)

Die Ergebnisse zum Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 können durch die Analyse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II bestätigt werden. Bis zum Ende der insgesamt zwölfmonatigen Beobachtungsphase war bei 16,2 % Patienten im Bezlotoxumab-Arm eine CDI-Rekurrenz aufgetreten und damit bei deutlich weniger Patienten als im Placebo-Arm (42,7 %). Bezlotoxumab ermöglicht somit eine langfristige Freiheit vom Wiederauftreten erneuter CDI-Episoden.

Aus den Subgruppenanalysen zum Wiederauftreten der CDI ergeben sich positive Interaktionstests für die Subgruppen nach Alter und nach Geschlecht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen liegen jeweils so, dass Patienten ≥ 65 Jahre (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,38; 0,65]; $p < 0,001$) und weibliche Patienten (RR: 0,52; 95 %-KI: [0,40; 0,67]; $p < 0,001$) stärker von der Therapie mit Bezlotoxumab profitieren.

Wiederauftreten der Diarrhö

Die Ergebnisse bezüglich des Wiederauftretens der Diarrhö bis Woche 12, für die im Gegensatz zum Wiederauftreten der CDI jegliche Diarrhö unabhängig vom Vorliegen einer positiven Stuhlkultur auf CDI berücksichtigt wurde, zeigen ebenfalls eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Bezlotoxumab zu Placebo, in diesem Fall um 27 % (RR: 0,73; 95 %-KI: [0,63; 0,84]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Wie auch bereits beim Wiederauftreten der Diarrhö können die Ergebnisse bis Woche 12 durch die Analyse der neunmonatigen Extensionsphase in MODIFY II bestätigt werden. Bis zum Ende der insgesamt zwölfmonatigen Beobachtungsphase war bei 28,3 % Patienten im Bezlotoxumab-Arm eine CDI-Rekurrenz aufgetreten und damit bei deutlich weniger Patienten als im Placebo-Arm (52,4 %). Bezlotoxumab ermöglicht somit eine langfristige Freiheit vom Wiederauftreten erneuter CDI-Episoden.

Klinische Heilung und globale Heilung

Im vorliegenden Dossier wurden auch die Ergebnisse der Endpunkte „Globale Heilung“ und „Klinische Heilung“ dargestellt. Beide Endpunkte untersuchen zumindest teilweise Aspekte der Fragestellung „Behandlung der CDI“, die nicht Teil des Anwendungsgebietes von Bezlotoxumab ist. Daher können die beiden Endpunkte alleinstehend nicht als patienten-

relevant gewertet werden. Ihre Darstellung erfolgt rein ergänzend und insbesondere zur Beantwortung der Frage, ob die zeitgleiche Anwendung mit Bezlotoxumab einen negativen Einfluss auf die Erfolgsaussichten in der Behandlung der initialen Episode haben könnte.

Wie die Ergebnisse des Endpunkts „Klinische Heilung“ zeigen, kann ein solcher negativer Einfluss auf die Behandlung sicher ausgeschlossen werden. Der Anteil der Patienten, die innerhalb des vorgesehenen Zeitraums eine klinische Heilung erreichten, ist in beiden Behandlungsarmen nahezu gleich. Dementsprechend ergibt sich für die klinische Heilung eine ausgeglichene RR von 1,00 (95 %-KI: [0,95; 1,05]; $p=0,884$).

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Analyse zur globalen Heilung. Hierbei zeigt sich im Bezlotoxumab-Arm eine höhere Wahrscheinlichkeit für die globale Heilung als im Placebo-Arm (RR: 1,18; 95 %-KI: [1,09; 1,28]; $p<0,001$), d.h. die Verbesserung der Prävention durch die Verringerung von CDI-Rekurrenzen wird nicht durch eine Verschlechterung der Behandlung der initialen Episode ausgeglichen.

Für die globale Heilung zeigen die Subgruppenanalysen positive Interaktionstests in den Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht. In Anbetracht der engen methodischen Verknüpfungen zwischen den beiden Endpunkten können die zum Wiederauftreten der CDI getroffenen Schlussfolgerungen zur Effektmodifikation auch auf die globale Heilung übertragen werden.

Sensitivitätsanalysen, die sowohl für die klinische Heilung als auch die globale Heilung durchgeführt wurden, zeigen zudem, dass der maximale Zeitraum, bis zu dem die klinische Heilung erreicht sein musste, keinen Einfluss auf die grundsätzliche Interpretation der Ergebnisse dieser beiden Endpunkte hat.

Schmerz

Die Auswertung des Endpunkts „Schmerz“ war in den MODIFY-Studien nicht präspezifiziert, sondern wurde aufgrund der Ergebnisse des Beratungsgesprächs mit dem G-BA post hoc als Zusammenfassung CDI-assoziiierter UEs erhoben.

Der Anteil der Patienten, bei denen innerhalb der vierwöchigen Beobachtungsphase der UEs ein CDI-assoziiertes Schmerzereignis aufgetreten war, war in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (RR: 1,10; 95 %-KI: [0,83; 1,46]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,533$).

Fieber

Der Endpunkt „Fieber“ war ebenfalls in den MODIFY-Studien nicht präspezifiziert, sondern wurde post hoc aufgrund der Ergebnisse des Beratungsgesprächs ausgewertet.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte einerseits als Zusammenfassung Fieber-assoziiierter UEs. Hierbei zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,23; 95 %-KI: [0,79; 1,93], $p=0,530$). Andererseits wurde auch der Anteil der Patienten

mit einer erhöhten Körpertemperatur ($\geq 38,4^\circ\text{C}$) bestimmt, aber auch hier ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,48; 95 %-KI: [0,76; 2,87]; $p=0,249$).

Hospitalisierungen

Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wurde für das vorliegende Dossier in zwei Patientengruppen abhängig vom Hospitalisierungsstatus des Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ausgewertet.

In der Analyse der Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ambulant behandelt wurden, wurde kein wesentlicher Unterschied in der Rate der Hospitalisierungen beobachtet (RR: 1,23; 95 %-KI: [0,52; 2,89]; $p=0,643$). Bei der Analyse der initial stationär behandelten Patienten zeigt sich hingegen eine deutliche Reduktion des relativen Risikos für eine Re-Hospitalisierung um 44 % (RR: 0,56; 95 %-KI: [0,39; 0,79]). Der Unterschied zwischen den Patientengruppen war in diesem Fall statistisch signifikant ($p=0,001$).

Aus den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ ergibt sich für die Analyse der re-hospitalisierten Patienten ein positiver Interaktionstest in der Subgruppe nach Alter. Hierbei profitieren die Patienten ≥ 65 Jahre stärker von der Therapie mit Bezlotoxumab als die Patienten < 65 Jahre.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der UEs ergibt sich für keine der betrachteten Gesamtraten ein wesentlicher Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo:

- UEs bis Woche 4: RR: 1,01; 95 %-KI: [0,93; 1,09]; $p=0,893$
- Schwere UEs bis Woche 4: RR: 0,99; 95 %-KI: [0,75; 1,32]; $p=0,979$
- SUEs bis Woche 12: RR: 0,90; 95 %-KI: [0,78; 1,04]; $p=0,212$
- Therapiebedingte UEs bis Woche 4: RR: 1,27; 95 %-KI: [0,88; 1,85]; $p=0,248$
- Therapiebedingte SUEs bis Woche 12: RR: 1,94; 95 %-KI: [0,39; 9,63]; $p=0,533$

Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden im Verlauf der beiden MODIFY-Studien lediglich bei einem Patienten im Bezlotoxumab-Arm beobachtet.

Zusätzlich erfolgte für UEs und SUEs eine Aufschlüsselung nach SOC und PT. Für die UEs ergaben sich hierbei in keiner der untersuchten SOCs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die SUEs wurde hingegen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos zugunsten der Bezlotoxumab-Gruppe beobachtet (RR: 0,75; 95 %-KI: [0,59; 0,95]; $p=0,015$). Die am häufigsten in dieser SOC aufgetretenen PTs waren:

- Clostridium difficile Infektion (Bezlotoxumab: 3,1 %, Placebo: 6,9 %)
- Harnwegsinfektion (Bezlotoxumab: 1,9 %, Placebo: 1,2 %)
- Sepsis (Bezlotoxumab: 1,7 %, Placebo: 3,1 %)

- Pneumonie (Bezlotoxumab: 1,5 %, Placebo: 2,6 %)

Aus den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab sich in der Analyse der Gesamtrate der UEs ein positiver Interaktionstest in der Subgruppe nach Rezidivrisiko. Es handelt sich hierbei um eine nicht bewertungsrelevante Interaktion.

Analyse aller Endpunkte als Ereigniszeitanalyse

Für alle Endpunkte wurde in einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich die Zeit bis zum jeweils ersten Ereignis analysiert. Die Ergebnisse dieser Ereigniszeitanalysen waren in allen Fällen vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Zusammenfassung

Insgesamt erweist sich Bezlotoxumab als ein äußerst effektives Arzneimittel zur Prävention rezidivierender CDI-Episoden bei Patienten, bei denen ein hohes Rezidivrisiko besteht.

Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Bezlotoxumab eine deutliche Verringerung des Risikos für das Wiederauftreten der CDI und damit letztlich eine langfristige Freiheit von erneuten CDI-Episoden.

Die Verminderung von CDI-Rezidiven wird begleitet durch eine deutliche Reduktion des Wiederauftretens der Diarrhö und eine deutliche Verringerung der Re-Hospitalisierungsrate bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns stationär behandelt worden waren.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Bezlotoxumab steht ein ausgeglichenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten zeigt die Anwendung von Bezlotoxumab in den untersuchten Zeiträumen ähnliche Raten an UEs oder SUEs. Im Fall der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ konnte sogar eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos beobachtet werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden bei erwachsenen Patienten mit hohem Rezidivrisiko basieren auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien MODIFY I und MODIFY II.

Bei MODIFY I und MODIFY II handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit monoklonaler Antikörper gegen die CD-Toxine A (Actoxumab) und B (Bezlotoxumab) im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre), die eine orale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) zur Behandlung einer primären oder rekurrenten CDI-Episode erhalten.

Da es sich um RCTs handelt, entsprechen die MODIFY-Studien dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weisen die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Wirksamkeit und Sicherheit von Bezlotoxumab wurden anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte bestimmt (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2.2):

- Mortalität
- Wiederauftreten der CDI
- Wiederauftreten der Diarrhö
- Schmerz
- Fieber
 - Fieber (UE)
 - Erhöhte Körpertemperatur
- Hospitalisierungen
 - Hospitalisierungen (ambulant)
 - Hospitalisierungen (stationär)
- Unerwünschte Ereignisse
 - UEs
 - Schwere UEs

- SUEs
- Therapiebedingte UEs
- Therapiebedingte SUEs
- Therapieabbrüche wegen UEs

Neben diesen patientenrelevanten Endpunkten wurden zusätzlich noch die Ergebnisse der Endpunkte „Globale Heilung“ und „Klinische Heilung“ dargestellt, da sie wichtige Zusatzinformationen zur Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse von Bezlotoxumab beinhalten.

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzen die Studien MODIFY I und MODIFY II somit eine hohe Aussagekraft.

Die Ergebnisse der beiden MODIFY-Studien wurden mithilfe einer IPD-Meta-Analyse zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Bei hoher Aussagekraft der zusammengefassten Studien – wie im vorliegenden Fall – und bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt ist damit nach dem Methodenpapier des IQWiG grundsätzlich von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen [11].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die folgende Tabelle 4-109 enthält in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten einschließlich der Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens. Die Darstellung beschränkt sich auf die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den Studien MODIFY I und MODIFY II.

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Mortalität	RR: 0,90 [0,64; 1,28] p= 0,573	Zusatznutzen nicht belegt	–
Morbidität			
Wiederauftreten der CDI	RR: 0,62 [0,51; 0,76] p< 0,001	erheblich	Beleg
Wiederauftreten der Diarrhö	RR: 0,73 [0,63; 0,84] p< 0,001	erheblich	Beleg
Globale Heilung ^a	RR: 1,18 [1,09; 1,29] p< 0,001		
Klinische Heilung ^a	RR: 1,00 [0,95; 1,05] p= 0,884		
Schmerz	RR: 1,10 [0,83; 1,46] p= 0,533	Zusatznutzen nicht belegt	–
Fieber			
Fieber (UE)	RR: 1,23 [0,79; 1,93] p= 0,530	Zusatznutzen nicht belegt	–
Erhöhte Körpertemperatur	RR: 1,48 [0,76; 2,87] p= 0,249	Zusatznutzen nicht belegt	–

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Hospitalisierungen			
Hospitalisierungen (ambulant)	RR: 1,23 [0,52; 2,89] p= 0,643	Zusatznutzen nicht belegt	–
Re-Hospitalisierungen (stationär)	RR: 0,56 [0,39; 0,79] p< 0,001	erheblich	Beleg
Lebensqualität			
Lebensqualität	<i>In den MODIFY-Studien nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse			
UEs	RR: 1,01 [0,93; 1,09] p= 0,893	Zusatznutzen nicht belegt	–
Schwere UEs	RR: 0,99 [0,75; 1,32] p= 0,979	Zusatznutzen nicht belegt	–
SUEs	RR: 0,90 [0,78; 1,04] p= 0,212	Zusatznutzen nicht belegt	–
SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“	RR: 0,75 [0,59; 0,95] p< 0,015	gering	Beleg
Therapiebedingte UEs	RR: 1,27 [0,88; 1,85] p= 0,248	Zusatznutzen nicht belegt	–
Therapiebedingte SUEs	Peto-OR: 1,94 [0,39; 9,63] p= 0,533	Zusatznutzen nicht belegt	–
Therapieabbrüche wegen UEs	Peto-OR: 7,34 [0,15; 370,03] p= 0,516	Zusatznutzen nicht belegt	–
a: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; SOC: System-Organ-Klasse; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse			

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für Bezlotoxumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei erwachsenen Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI

im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin wie folgt:

Mortalität

Im Rahmen der MODIFY-Studien konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Mortalität beobachtet werden.

Ein Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten in der Endpunktkategorie Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“, „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Schmerz“, „Fieber“ und „Hospitalisierungen“ bewertet.

Bezüglich des Wiederauftretens der CDI ergaben sich hierbei große Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Bezlotoxumab-behandelten Patienten. Konsistent hierzu war auch der Anteil der Patienten, bei denen eine erneute Diarrhö-Episode beobachtet wurde, im Bezlotoxumab-Arm in großem Ausmaß reduziert. Durch die Verhinderung zukünftiger CDI-Episoden ermöglicht Bezlotoxumab den betroffenen Patienten letztlich eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die mit der CDI verbunden sind.

Aufgrund der Ergebnisse der ergänzend dargestellten Endpunkte „Klinische Heilung“ und „Globale Heilung“ kann zudem ausgeschlossen werden, dass Bezlotoxumab einen negativen Einfluss auf die Heilung der initialen Episode hat. Damit ist sicher, dass die große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Prävention nicht durch eine geringere Wirksamkeit der Standard-Antibiotikatherapie infolge der gleichzeitigen Verabreichung von Bezlotoxumab ausgeglichen wird.

Des Weiteren wurde im Bereich der Hospitalisierungen in der Analyse der Re-Hospitalisierungen, d. h. bei denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stationär behandelt worden waren, eine große Verbesserung unter Bezlotoxumab beobachtet. In aller Regel liegen stationäre Aufnahmen von Patienten darin begründet, dass Symptome von einem Ausmaß aufgetreten sind, die in der ambulanten Behandlung nicht mehr adäquat versorgt werden können. Dementsprechend bestätigt die Verringerung der Re-Hospitalisierungsrate die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die sich aus der Prävention rekurrenter CDI-Episoden durch Bezlotoxumab ableiten lassen.

In den post hoc aufgrund der Anforderungen des G-BA im Beratungsgespräch analysierten Endpunkten „Schmerz“ und „Fieber“ schließlich ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aufgrund der großen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der sich aus der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden

Symptomen durch die Vermeidung von CDI-Rekurrenzen, erneuten Diarrhö-Episoden und Re-Hospitalisierungen ergibt, ist für Bezlotoxumab damit gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 1 der AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität anzunehmen.

Lebensqualität

Es wurden im Rahmen der MODIFY-Studien keine Daten explizit zur Lebensqualität erhoben. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die Planung des Studiendesigns beider Studien in einen Zeitraum vor Inkrafttreten des AMNOG fiel. Somit war der Stellenwert der Bewertung der Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung noch nicht bekannt.

Da keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, kann ein Vorteil von Bezlotoxumab in dieser Endpunktkategorie nicht nachgewiesen werden. Andererseits kann im Hinblick auf das ausgeglichene Verhältnis unerwünschter Ereignisse zwischen Intervention und Vergleichstherapie in Verbindung mit der ausgezeichneten Wirksamkeit in der Prävention rekurrenter CDI-Episoden ein nachteiliger Effekt der Bezlotoxumab-Behandlung auf die Lebensqualität mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Letztlich ist ein Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten in der Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bezlotoxumab erweist sich gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf das Auftreten von UEs, schweren UEs, SUEs und Therapieabbrüchen als nahezu vergleichbar. Konsistent hierzu waren auch die Raten der therapiebedingten UEs und SUEs in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich hoch.

Am häufigsten wurden unter Bezlotoxumab UEs beobachtet, die den SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuzurechnen sind. In keiner der genannten SOCs ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem beobachtenden Abwarten.

Wurden ausschließlich SUEs betrachtet, dann waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Herzerkrankungen“ diejenigen SOCs, für die am häufigsten ein entsprechendes SUE beobachtet wurde. Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form der Verringerung von Symptomen der Erkrankung. Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 ist somit von einem geringen Zusatznutzen in dieser Kategorie auszugehen.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien MODIFY I und MODIFY II besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für einzelne Endpunkte notwendig erscheinen lassen, bestehen indes keine. Aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse der beiden MODIFY-Studien lässt sich somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden bei Patienten mit hohem Risiko einer Rekurrenz. Insbesondere führt die Anwendung von Bezlotoxumab zu einer großen Verbesserung bezüglich des Wiederauftretens der CDI, des Wiederauftretens der Diarrhö und der Rate der Re-Hospitalisierungen³³. Damit ermöglicht Bezlotoxumab den Patienten eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Hinzu kommt eine Verringerung von Symptomen der Erkrankung in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, die sich letztlich aus der Verringerung von UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Vermeidung von CDI-Rekurrenzen und damit auf der langfristigen Freiheit von Symptomen der CDI beruht.

Entsprechend § 5 Abs. 7 ist für Bezlotoxumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode und im Vergleich zu beobachtenden Vorgehen damit von einem **erheblichem Zusatznutzen** auszugehen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

³³ Das bezieht sich ausschließlich auf Patienten, die zum Beginn der Studie stationär behandelt worden waren.

Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
CDI: Clostridium difficile Infektion	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁴, Molenberghs 2010³⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

³⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205–236.

³⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173–186.

³⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183–203.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien

Kurzbezeichnung	Zitat	Titel
MODIFY I	[19, 23, 26-29, 35-38, 44, 45, 52, 57]	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY I)
MODIFY II	[23, 30-34, 36-40, 44, 46, 52, 58]	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY II)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- MSD SHARP & DOHME GMBH (2018): Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report - Zinplava. International non-proprietary name: bezlotoxumab. Procedure No. EMEA/H/C/004136/0000. [Zugriff: 01.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014): European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 20 Suppl 2:1-26.

4. Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, et al. (2011): Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. The Medical journal of Australia; 194(7):353-8.
5. Lübbert C, John E, von Muller L (2014): Clostridium-difficile-Infektion: Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. Deutsches Arzteblatt international; 111(43):723-31.
6. Steele SR, McCormick J, Melton GB, Paquette I, Rivadeneira DE, Stewart D, et al. (2015): Practice parameters for the management of Clostridium difficile infection. Diseases of the colon and rectum; 58(1):10-24.
7. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. (2013): Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. The American journal of gastroenterology; 108(4):478-98; quiz 99.
8. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, et al. (2015): WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. World journal of emergency surgery : WJES; 10:38.
9. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Jansen PL, Malfertheiner P, et al. (2015): S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/09.07.2015_S2k-Leitlinie_Gastrointestinale_Infektionen_und_Morbus_Whipple.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-113. Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
12. World Health Organization (WHO) (2002): List of Member States by WHO Region and Mortality Stratum. [Zugriff: 11.10.2017]. URL: <http://www.who.int/whr/2002/MembersETC.pdf?ua=1>.
13. Villafuerte Galvez JA, Kelly CP (2017): Bezlotoxumab: anti-toxin B monoclonal antibody to prevent recurrence of Clostridium difficile infection. Expert review of gastroenterology & hepatology; 11(7):611-22.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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, vom 4. Juli 2013. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf.
16. Astellas Pharma GmbH (2011): DIFICLIR™ 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Fidaxomicin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A13-05. Version: 1.0. Stand: 11.04.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-228/2013-04-11_A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.
18. Dormann AJ, Weinke T (2015): Clostridium-difficile-Infektionen – Ein zunehmendes Problem in deutschen Krankenhäusern. *Kliniker*; 44(S 01):2-10.
19. Merck Sharp & Dohme Corp (2010): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A and Toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MODIFY I) - Clinicaltrials.gov (NCT01241552). Stand des Eintrags: 28.02.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01241552>
20. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI) (2010): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
21. Miettinen O, Nurminen M (1985): Comparative analysis of two rates. *Statistics in medicine*; 4(2):213-26.
22. Andrés AM, Mato AS (1994): Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis*; 17(5):555-74.
23. Merck Sharp & Dohme Corp (2017): Health Technology Assessment (HTA) Subgroup Analysis Report. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 001 and 002 (Pooled data). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
24. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS) (2004): G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. [Zugriff: 20.10.2017]. URL: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf.
25. European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (Entwurf). [Zugriff: 20.10.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf.
26. Merck Sharp & Dohme Corp (2011): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY I) - EU-CTR (2011-004590-90). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004590-90

27. Merck Sharp & Dohme Corp (2011): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY I) - WHO ICTRP (EUCTR2011-004590-90-DE). Stand des Eintrags: 16.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004590-90-DE>
28. Merck Sharp & Dohme Corp (2010): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A and Toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MODIFY I) - WHO ICTRP (NCT01241552). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241552>
29. Merck Sharp & Dohme Corp (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY I) - PharmNet.Bund (2011-004590-90). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
30. Merck Sharp & Dohme Corp (2012): 3415A-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MODIFY II) - Clinicaltrials.gov (NCT01513239). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01513239>
31. Merck Sharp & Dohme Corp (2011): 3415A-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) - EU-CTR (2011-004994-94). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94
32. Merck Sharp & Dohme Corp (2011): 3415A-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection - Study of the Effectiveness of Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B (MODIFY II) - WHO ICTRP (EUCTR2011-004994-94-SE). Stand des Eintrags: 07.12.2015.

- [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004994-94-SE>
33. Merck Sharp & Dohme Corp (2012): 3415A-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. Difficile Toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. Difficile Infection (MODIFY II) - WHO ICTRP (NCT01513239). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01513239>
34. Merck Sharp & Dohme Corp (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) - PharmNet.Bund (2011-004994-94). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
35. Merck Sharp & Dohme Corp. (2015): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY I) - Studienbericht. VERTRAULICH.
36. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. (2017): Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med; 376(4):305-17.
37. Prabhu VS, Cornely OA, Golan Y, Dubberke ER, Heimann SM, Hanson ME, et al. (2017): Thirty-Day Readmissions in Hospitalized Patients Who Received Bezlotoxumab with Antibacterial Drug Treatment for Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases; 65(7):1218-21.
38. Prabhu VS, Dubberke ER, Dorr MB, Elbasha E, Cossrow N, Jiang Y, et al. (2018): Cost-effectiveness of Bezlotoxumab Compared With Placebo for the Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases; 66(3):355-62.
39. Merck Sharp & Dohme Corp. (2015): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection (MODIFY II) - Studienbericht. VERTRAULICH.
40. Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr MB, Yoshinari T (2018): The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection (CDI) in Japanese patients. J Infect Chemother; 24(2):123-9.
41. RIEMSER Pharma GmbH (1989): VANCOMYCIN ENTEROCAPS® 250 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. ratiopharm GmbH (1998): Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

43. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (1985): Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Merck Sharp & Dohme Corp (2018): Health Technology Assessment (HTA) Report. Additional Supportive Analyses. Baseline Characteristics in High Risk Patients. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 001 and 002 (Pooled data). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
45. Merck Sharp & Dohme Corp (2018): Health Technology Assessment (HTA) Subgroup Analysis Report. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 001 (MODIFY I). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
46. Merck Sharp & Dohme Corp (2018): Health Technology Assessment (HTA) Subgroup Analysis Report. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 002 (MODIFY II). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
47. Merck Sharp & Dohme Corp. (2018): Health Technology Assessment (HTA) Report. Adverse Events by MedDRA SOC and PT among High Risk Patients. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 001 and 002 (Pooled data). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
48. Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N, et al. (2016): Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. BMC Infect Dis; 16(1):656.
49. Feher C, Munez Rubio E, Merino Amador P, Delgado-Iribarren Garcia-Campero A, Salavert M, Merino E, et al. (2017): The efficacy of fidaxomicin in the treatment of Clostridium difficile infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 36(2):295-303.
50. Khanafer N, Blais L, Barbut F, Hirschel B, Vanhems P (2015): Treatment of Clostridium difficile infection in a French university hospital. Scand J Gastroenterol; 50(10):1253-60.
51. Sabau L, Meybeck A, Gois J, Devos P, Patoz P, Boussekey N, et al. (2014): Clostridium difficile colitis acquired in the intensive care unit: outcome and prognostic factors. Infection; 42(1):23-30.
52. Merck Sharp & Dohme Corp (2017): Health Technology Assessment (HTA) Report. Adverse Events by MedDRA SOC and PT. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 001 and 002 (Pooled data). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
53. MSD SHARP & DOHME GMBH (2017): Wahrscheinlichkeiten im Zusammenhang mit multiplem Testen bei Interaktionstests für Subgruppenanalysen.
54. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD (2017): Increasing Incidence of Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection in the United States: A Cohort Study. Ann Intern Med; 167(3):152-8.
55. Roncarati G, Dallolio L, Leoni E, Panico M, Zanni A, Farruggia P (2017): Surveillance of Clostridium difficile Infections: Results from a Six-Year Retrospective Study in Nine Hospitals of a North Italian Local Health Authority. Int J Environ Res Public Health; 14(1)

56. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. (2015): Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med; 372(9):825-34.
57. Merck Sharp & Dohme Corp (2018): Health Technology Assessment (HTA) Report. Adverse Events by MedDRA SOC and PT. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 001 (MODIFY I). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
58. Merck Sharp & Dohme Corp (2018): Health Technology Assessment (HTA) Report. Adverse Events by MedDRA SOC and PT. Compound: MK-6072 (Bezlotoxumab). Indication: Prevention of C. difficile infection recurrence. Protocol 002 (MODIFY II). For IQWiG / AMNOG Dossier - VERTRAULICH.
59. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-112 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid Medline [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Ovid Medline [®] Daily Update January 31, 2018
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.02.2018
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [59], „Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	452.347
2	randomized.mp.	713.615
3	placebo.mp.	188.941
4	1 OR 2 OR 3	769.884
5	bezlotoxumab.mp.	51
6	(cdb1 or cdb-1 or cdb 1).mp.	10
7	(mdx1388 or mdx-1388 or mdx 1388).mp.	3
8	(mk6072 or mk-6072 or mk 6072).mp.	3
9	zinplava.mp.	5
10	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	64
11	4 AND 10	8

Tabelle 4-113 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	Embase 1974 to 2017 January 31
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.02.2018
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [59], „Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(random* or double-blind*).tw.	1.309.468
2	placebo*.mp.	409.875
3	1 OR 2	1.505.235
4	exp bezlotoxumab/	101
5	bezlotoxumab*.mp.	103
6	(cdb1 or cdb-1 or cdb 1).mp.	14
7	(mdx1388 or mdx-1388 or mdx 1388).mp.	27
8	(mk6072 or mk-6072 or mk 6072).mp.	10
9	zinplava.mp.	19
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	142
11	3 AND 10	40

Tabelle 4-114 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	01.02.2018
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 6

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bezlotoxumab*	8
2	cdb1 or cdb-1 or "cdb 1"	3
3	mdx1388 or mdx-1388 or "mdx 1388"	0
4	mk6072 or mk-6072 or "mk 6072"	0
5	zinplava	0
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	11
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5; Limit: In Trials	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-115 (Anhang): Dokumentation der Recherche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov (Expert Search)
Datum der Suche	01.02.2018
Suchstrategie	bezlotoxumab OR cdb1 OR cdb-1 OR "cdb 1" OR mdx1388 OR mdx-1388 OR "mdx 1388" OR mk6072 OR mk-6072 OR "mk 6072" OR zinplava
Treffer	5 Studien

Tabelle 4-116 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.02.2018
Suchstrategie	bezlotoxumab* OR cdb1 OR cdb-1 OR (cdb 1) OR mdx1388 OR mdx-1388 OR (mdx 1388) OR mk6072 OR mk-6072 OR (mk 6072) OR zinplava
Treffer	4 Studien

Tabelle 4-117 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	01.02.2018
Suchstrategie	bezlotoxumab OR cdb1 OR cdb-1 OR cdb 1 OR mdx1388 OR mdx-1388 OR mdx 1388 OR mk6072 OR mk-6072 OR mk 6072 OR zinplava
Treffer	90 Treffer für 45 Studien

Tabelle 4-118 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.02.2018
Suchstrategie^a	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div>Suche nach: <input type="text" value="zinplava"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></div> <div>ODER <input type="text" value="bezlotoxumab"/> in <input type="text" value="Active substance"/></div> <div>ODER <input type="text" value="mk-6072"/> in <input type="text" value="Active substance"/></div> <div>ODER <input type="text" value="cdb-1"/> in <input type="text" value="Active substance"/></div> <div>ODER <input type="text" value="mdx-1388"/> in <input type="text" value="Active substance"/></div> </div>
Treffer	2 Studien
<p>a: Die Suchoberfläche von PharmNet.Bund erlaubt die Verknüpfung von nicht mehr als 9 Begriffen gleichzeitig. Auf eine Suche nach alternativen Schreibweisen von „mk-6072“, „cdb-1“ und „mdx-1388“ musste daher verzichtet werden.</p>	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, et al. (2016): Antibodies to Toxin B Are Protective Against Clostridium difficile Infection Recurrence. Clinical Infectious Diseases; 63(6):730-4.	A2
2	Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. (2010): Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med; 362(3):197-205.	A2
3	Sommer H, Timsit JF, Wolkewitz M (2017): Bezlotoxumab and recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med; 376(16):1593-4.	A6
4	Wilcox M, Dorr MB, Pedley A (2017): Bezlotoxumab and recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med; 376(16):1593-6.	A6
5	Lee Y, Lim WI, Bloom CI, Moore S, Chung E, Marzella N (2017): Bezlotoxumab (Zinplava) for clostridium difficile infection: The first monoclonal antibody approved to prevent the recurrence of a bacterial infection. P and T; 42(12):735-8.	A6
6	Thakare R, Dasgupta A, Chopra S (2017): Bezlotoxumab for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Drugs of Today; 53(7):385-92.	A6
A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 - keine Studie im RCT-Design A6 - keine Volltextpublikation verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-120 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov)

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	Merck Sharp & Dohme Corp. (2017): 6072-001 2017-000070-11 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Infusion of Bezlotoxumab (MK-6072, Human Monoclonal Antibody to C. Difficile Toxin B) in Children Aged 1 to <18 Years Receiving Antibacterial Drug Treatment for C. Difficile Infection (MODIFY III) - ClinicalTrials.gov (NCT03182907). Stand des Eintrags: 22.01.2018. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03182907	NCT03182907	A1
2	Merck Sharp & Dohme Corp. (2012): 3415A-002 132231 (Registry Identifier: JAPIC-CTI) 2011-004994-94 (EudraCT Number) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MODIFY II) - ClinicalTrials.gov (NCT01513239). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01513239	NCT01513239	E
3	Merck Sharp & Dohme Corp. (2010): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A and Toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MODIFY I) - ClinicalTrials.gov (NCT01241552). Stand des Eintrags: 29.03.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01241552	NCT01241552	E
4	University of Massachusetts, Worcester (2006): CA-GCDX-06-02 - A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	NCT00350298	A2

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	of the Clinical Effectiveness of a Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin A (GS-CDA1) and a Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B (MDX-1388) in Patients Being Treated for Clostridium Difficile Associated Disease - ClinicalTrials.gov (NCT00350298). Stand des Eintrags: 01.11.2010. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00350298		
5	Avellino Labs USA, Inc. (2016): Avel2016PS - Cross-Sectional Study of the Prevalence of TGFBI Corneal Dystrophies - ClinicalTrials.gov (NCT02746055). Stand des Eintrags: 22.04.2016. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02746055	NCT02746055	A1

Tabelle 4-121 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR)

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
6	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection - EU-CTR (2011-004590-90). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004590-90	2011-004590-90	E
7	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): 3415A-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) - EU-CTR (2011-004994-94). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94	2011-004994-94	E
8	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2017): 6072-001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Infusion of Bezlotoxumab (MK 6072, Human Monoclonal Antibody to C. difficile Toxin B) in Children Aged 1 to <18 Years Receiving Antibacterial Drug Treatment for C. difficile Infection (MODIFY III) - EU-CTR (2017-000070-11). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	2017-000070-11	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	search/search?query=eudract_number:2017-000070-11		
9	Orphazyme ApS (2016): CT-ORZY-NPC002 - Arimoclomol prospective double blind, randomised, placebo-controlled study in patients diagnosed with Niemann Pick disease type C - EU-CTR (2015-004438-93). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004438-93	2015-004438-93	A1
<p>A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 - keine Studie im RCT-Design A6 - keine Volltextpublikation verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch E - eingeschlossen</p>			

Tabelle 4-122: (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP)

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
10	PregLem S.A. (2008): PGL07-021 - A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus placebo for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas - PGL4001 versus placebo in uterine myomas - WHO ICTRP (EUCTR2008-001804-22-CZ). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001804-22-CZ	2008-001804-22	A1
11	PregLem S.A. (2008): PGL07-022 - A Phase III, randomised, parallel group, double-blind, double-dummy, active comparator - controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus GnRH-agonist (leuprorelin 3.75mg) for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas. - PGL4001 versus placebo in uterine myomas - WHO ICTRP (EUCTR2008-001805-40-BE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001805-40-BE	2008-001805-40	A1
12	Laboratoire HRA Pharma (2012): 2914-015 - A prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study to assess the effects on ovarian activity of a combined oral contraceptive pill when preceded by the intake of ellaOne® (ulipristal acetate 30 mg) or placebo - Not applicable - WHO ICTRP (EUCTR2011-005573-23-SE). Stand des Eintrags: 03.09.2013. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-	2011-005573-23	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	005573-23-SE		
13	PregLem S.A. (2010): PGL09-026 - Estudio multicéntrico de fase III para investigar la eficacia y la seguridad del tratamiento abierto de 3 meses con PGL4001, seguido de un periodo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 10 días con progestina en pacientes con miomas y sangrado uterino abundante. - WHO ICTRP (EUCTR2010-018999-25-ES). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018999-25-ES	2010-018999-25	A1
14	National Institute of Child Health and Development (NICHD) (USA) (2006): NIH-1 - Suppression of breakthrough bleeding in levonorgestrel intrauterine system (Mirena system) users - WHO ICTRP (ISRCTN58283041). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58283041	ISRCTN58283041	A1
15	University of Pittsburgh (2005): CCN002 N01-HD-9-3298 - A Prospective, Randomized, Double Blind, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerance of CDB-2914 With Levonorgestrel as Emergency Contraception - WHO ICTRP (NCT00271583). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00271583	NCT00271583	A1
16	University of Massachusetts, Worcester (2006): CA-GCDX-06-02 - A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Clinical Effectiveness of a Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin A (GS-CDA1) and a Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B (MDX-1388) in Patients Being Treated for Clostridium Difficile Associated Disease - WHO ICTRP (NCT00350298). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350298	NCT00350298	A2
17	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection - WHO ICTRP (EUCTR2011-004590-90-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004590-90-DE	2011-004590-90	E
18	HRA Pharma (2006): 2914-005 - A Prospective, Open-Label, Single Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of CDB-2914 as Emergency Contraception When Taken Between 48 Hours and 120 Hours of Unprotected Sex - WHO ICTRP (NCT00411684). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411684	NCT00411684	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411684		
19	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): 3415A-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) - Study of the Effectiveness of Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B - WHO ICTRP (EUCTR2011-004994-94-SE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004994-94-SE	2011-004994-94	E
20	Laboratoire HRA Pharma (2007): 2914-004 None - " A Prospective, Randomized, Single Blind, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of CDB-2914 with Levonorgestrel as Emergency Contraception Within 120 Hours Unprotected Intercourse " (Phase III). - WHO ICTRP (EUCTR2006-003387-55-IE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003387-55-IE	2006-003387-55	A1
21	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2002): 02-CH-0219 020219 - Pharmacokinetic Comparison of Two Preparations of the Selective Progesterone Receptor Modular CDB2914 - WHO ICTRP (NCT00041899). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00041899	NCT00041899	A1
22	HRA Pharma (2007): 2914-004 - Safety and Efficacy of CDB-2914 in Comparison to Levonorgestrel for Emergency Contraception - WHO ICTRP (NCT00551616). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551616	NCT00551616	A1
23	PregLem S.A. (2012): PGL11-024 - A Phase III, multicentre, extension study investigating the and safety of repeated intermittent 3-month courses of open-label administration of ulipristal acetate, in subjects with symptomatic uterine myomas and heavy uterine bleeding. - PEARL extension 2 - WHO ICTRP (EUCTR2012-001465-33-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001465-33-BE	2012-001465-33	A1
24	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2001): 01-CH-0081 010081 - Biologic Activity of a Selective Progesterone Receptor Modulator, CDB-2914, in Post-Menopausal Women - WHO ICTRP (NCT00009659). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00009659	NCT00009659	A1
25	PepsiCo Global R&D (2014): PEP-1406 - The Effects of Different Combinations of Plant Based Extracts on Cognitive Function and	NCT02202629	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	Cerebral Blood Flow in Humans - WHO ICTRP (NCT02202629). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202629		
26	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZPU-303 - A Phase III, Three-arm, Parallel Design, Placebo-controlled, Randomized, Double-blind, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Proellex® (CDB-4124) in the Treatment of Premenopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT00735553). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735553	NCT00735553	A1
27	Repos Therapeutics Inc. (2009): ZPU-304 - A Phase III, Three-Arm, Parallel Design, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Proellex® (CDB-4124) in the Treatment of Premenopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT00853567). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853567	NCT00853567	A1
28	University Swinburne University of Technology (2011): Nil - The effect of resveratrol in red wine on cognitive function in older adults: Preliminary study - WHO ICTRP (ACTRN12611001288910). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001288910	ACTRN12611001288910	A1
29	Northwestern University (2013): NCI-2012-03189 NU 12B09 STU00074599 - Presurgical Phase IIB Trial of Oral CDB-4124 vs. Placebo in Women With Stage I-II Primary Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01800422). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01800422	NCT01800422	A1
30	Repos Therapeutics Inc. (2009): ZPU-003 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Study of the Selective Progesterone Receptor Modulator Proellex (CDB-4124) in Pre-menopausal Women With Symptomatic Leiomyomata - WHO ICTRP (NCT00882258). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882258	NCT00882258	A1
31	Repos Therapeutics Inc. (2010): ZN-001 - A Single Dose lead-in PK Followed by a Randomized, Double-blinded, Controlled, Multiple Dose Study of the Selective Progesterone Receptor Modulator Progenta (CDB-4124) in Pre-menopausal Women With Symptomatic Leiomyomata - WHO ICTRP (NCT01069094). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01069094	NCT01069094	A1
32	HRA Pharma (2010): 2914-007 - A Prospective, Randomized, Double-blind, Cross-Over Study to Compare the Capacity to Prevent Follicular Rupture of CDB-2914 With Placebo, When Administered After the Ovulatory Process Has Been Triggered by the LH Surge - WHO ICTRP (NCT01107093). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.02.2018]. URL:	NCT01107093	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107093		
33	PregLem S.A. (2010): PGL09-027 - A Phase III, multicentre, clinical study investigating the efficacy and safety of three successive periods of 3-month open-label PGL4001 treatment, each followed by ten days of double-blind treatment with progesterin or placebo and a drug-free period until return of menses, in subjects with myomas and heavy uterine bleeding. - PEARL III extension - WHO ICTRP (EUCTR2010-019497-32-BE). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019497-32-BE	2010-019497-32	A1
34	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2017): - Phase II Dose-Finding Study to Evaluate Efficacy and Safety of CDB-2914 in Patients with Uterine Myoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-142718). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142718	JPRN-JapicCTI-142718	A1
35	Avellino Labs USA, Inc. (2016): Avel2016PS - Cross-Sectional Study of the Prevalence of TGFBI Corneal Dystrophies - WHO ICTRP (NCT02746055). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746055	NCT02746055	A1
36	Peking University School and Hospital of Stomatology (5-02): - The effectiveness of waist-shaped and straight-shaped interdental brushes on cleaning the attachments of Two-Implant-Retained Mandibular overdenture: a randomized self-controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-INR-16008403). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008403	ChiCTR-INR-16008403	A1
37	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2006): 06-CH-0090 060090 1ZIAHD000637-17 - Evaluation of Whether the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914 Can Shrink Leiomyomata - WHO ICTRP (NCT00290251). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00290251	NCT00290251	A1
38	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZPU-301 - A Multi-Center, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Study of the Selective Progesterone Receptor Modulator Proellex® (CDB-4124) in Anemic, Pre-Menopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids Requiring Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT00702702). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702702	NCT00702702	A1
39	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZP-006 - A Single-Dose, Open-Label, Parallel Group Study To Evaluate The Pharmacokinetics And Safety Profile Of PROELLEX® (CDB-4124) In Female Subjects With Various Stages Of Impaired Renal Function And In Healthy Female Volunteers - WHO ICTRP (NCT00787618). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00787618	NCT00787618	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
40	National Institute of Mental Health (NIMH) (2004): 04-M-0221 040221 - The Treatment of Menstrually-Related Mood Disorders With Extended Versus Interrupted Oral Contraceptives - WHO ICTRP (NCT00089414). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089414	NCT00089414	A1
41	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZP-007 - An Open-Label, Multiple-Dose, Non-Randomized Study to Assess the Drug-Drug Interactions of Proellex® (CDB-4124) With Cytochrome P450 Isoenzymes CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 in Healthy Female Subjects - WHO ICTRP (NCT00741468). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00741468	NCT00741468	A1
42	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZPU-302 - A Multi-Center, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Study of the Selective Progesterone Receptor Modulator Proellex® (CDB-4124) in Anemic, Pre-Menopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids Requiring Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT00785356). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785356	NCT00785356	A1
43	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2017): - Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of CDB-2914 Compared with Leuprorelin Acetate in Patients with Uterine Myoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173736). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173736	JPRN- JapicCTI- 173736	A1
44	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2017): - Phase III Long-Term Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CDB-2914 in Patients with Uterine Myoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173737). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173737	JPRN- JapicCTI- 173737	A1
45	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZPU-305 - A Phase III, Open-Label, Parallel, Randomized, Multicenter Study Evaluating the Safety of 25 And 50 mg Proellex® (CDB-4124) in the Treatment of Premenopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT00737282). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00737282	NCT00737282	A1
46	Repos Therapeutics Inc. (2008): ZP-005 - An Open-label, Two-stage, Dose-escalation, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics Profile of Proellex® (CDB-4124) in Female Patients With Impaired Hepatic Function and Healthy Adult Volunteers - WHO ICTRP (NCT00741273). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00741273	NCT00741273	A1
47	Repos Therapeutics Inc. (2009): ZPU-003 Ext - A Multicenter, Open-Label, Safety And Efficacy, Two Year Extension Study of the Selective Progesterone Receptor Modulator Proellex® (CDB-4124) in Pre-Menopausal Women With Symptomatic Leiomyomata Who	NCT00958334	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	Have Previously Completed Study ZPU 003 - WHO ICTRP (NCT00958334). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958334		
48	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2002): 02-CH-0287 020287 - Treatment of Leiomyomata With the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914 - WHO ICTRP (NCT00044876). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00044876	NCT00044876	A1
49	Merck Sharp & Dohme Corp. (2010): 3415A-001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium Difficile Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A and Toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MODIFY I) - WHO ICTRP (NCT01241552). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241552	NCT01241552	E
50	Santé Cannabis (2017): Cannabis Oil Study PPP005-001 - Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil in the Treatment of Patients With Chronic Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study, Followed by an Open-Label Extension Phase - WHO ICTRP (NCT03337503). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337503	NCT03337503	A1
51	Merck Sharp & Dohme Corp. (2017): 2017-000070-11 6072-001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Infusion of Bezlotoxumab (MK-6072, Human Monoclonal Antibody to C. Difficile Toxin B) in Children Aged 1 to - WHO ICTRP (NCT03182907). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182907	NCT03182907	A1
52	Population Council (2008): Population Council #422 - A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Contraceptive Vaginal Rings Delivering a Daily Dose of 1500 or 2500 µg of CDB-2914 on Inhibition of Ovulation, Endometrial Changes and Bleeding Patterns in Normal Cycling Women - WHO ICTRP (NCT00791297). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791297	NCT00791297	A1
53	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2011): 12-CH-0015 120015 - Evaluation of Whether the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914 Can Reduce Bleeding in Premenopausal Women With Abnormal Uterine Bleeding: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT01493791). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01493791	NCT01493791	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
54	No (2017): - Efficacy of lidocaine spray in pain reduction during colposcopy-directed cervical biopsy: a randomized controlled trial - WHO ICTRP (TCTR20171208001). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171208001	TCTR20171208001	A1
<p>A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 - keine Studie im RCT-Design A6 - keine Volltextpublikation verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch E - eingeschlossen</p>			

Tabelle 4-123 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in PharmNet.Bund)

Nr.	Titel	Register- eintrag	Ausschluss- grund
55	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) - PharmNet.Bund (2011-004994-94). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2011-004994-94	E
56	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection - PharmNet.Bund (2011-004590-90). [Zugriff: 01.02.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2011-004590-90	E
<p>A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 - keine Studie im RCT-Design A6 - keine Volltextpublikation verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch</p>			

Nr.	Titel	Register- eintrag	Ausschluss- grund
E	- eingeschlossen		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MODIFY I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Feststellen, ob die einmalige Infusion einer monoklonalen Antikörpertherapie aus Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Bezlotoxumab oder Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer verringert. (Dieses Ziel wurde in Interim-Analyse und finaler Analyse ausgewertet.) 2. Feststellen, ob die einmalige Infusion von Actoxumab + Bezlotoxumab (und – abhängig von der Interimsanalyse – ggf. auch die einmalige Infusion von Bezlotoxumab oder Actoxumab) zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Placebo zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer verringert. 3. Bestimmen des Sicherheitsprofils bei Patienten, die eine einmalige Infusion von Bezlotoxumab + Actoxumab, Bezlotoxumab oder Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die eine einmalige Placebo-Infusion zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatten. <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsziele fokussieren sich auf den Vergleich von Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Placebo. Dennoch sollten diese Wirksamkeitsziele auch auf die Bezlotoxumab- und die Actoxumab-Gruppe angewendet werden, sofern sich die Wirksamkeit in einer oder beiden dieser Gruppen nicht von der in der Bezlotoxumab+Actoxumab-Gruppe unterscheidet und sie eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmen, ob bei Patienten mit klinischer Heilung der initialen CDI-Episode die einmalige Infusion mit Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Placebo zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wöchigen Studiendauer verringert.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Bestimmen des Anteils der Patienten mit globaler Heilung in der Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Infusion von Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zur Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Placebo-Infusion zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie. 3. Bestimmen, ob die einmalige Infusion mit Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Placebo zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer in den folgenden Subgruppen verringert: <ol style="list-style-type: none"> a. Patienten mit oder ohne Vorgeschichte einer CDI in den letzten 6 Monaten vor dem Einschluss b. Patienten mit oder ohne Infektion mit dem CD-Stamm BI/NAP1/027 zum Zeitpunkt des Studieneintritts c. Patienten mit oder ohne Infektion mit einem epidemischen CD-Stamm (einschließlich, aber nicht limitiert auf BI/NAP1/027, 001, 078 und 106) zum Zeitpunkt des Studieneintritts d. Patienten mit oder ohne klinisch schwere CDI zum Zeitpunkt des Studieneintritts e. Patienten < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneintritts f. Patienten mit oder ohne eingeschränkte Immunität zum Zeitpunkt des Studieneintritts 4. Bestimmen infusionsspezifischer Reaktionen innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusionen in der Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Infusion von Bezlotoxumab + Actoxumab, Bezlotoxumab oder Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zur Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Placebo-Infusion zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit monoklonaler Antikörper gegen die CD-Toxine A (Actoxumab) und B (Bezlotoxumab) im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre), die eine orale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) zur Behandlung einer primären oder rekurrenten CDI-Episode erhalten.</p> <p>Für die Studie infrage kommende Patienten wurden im 1:1:1:1-Verhältnis auf eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Bezlotoxumab, Bezlotoxumab + Actoxumab, Actoxumab oder Placebo. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach oraler Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) und dem Hospitalisierungsstatus des Patienten (stationär oder ambulant) zum Zeitpunkt der Randomisierung.</p> <p>Die Patienten erhielten eine einmalige i. v. Infusion von 10 mg/kg KG</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Intervention (Bezlotoxumab, Bezlotoxumab + Actoxumab oder Actoxumab, jeweils verdünnt in 0,9% Natriumchlorid-Lösung) oder Placebo (0,9% Natriumchlorid-Lösung) an Tag 1.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit der Patienten bezüglich der Wirksamkeit dauerte bis Woche 12 (Tag 85 ± 5 Tage), die Sicherheit wurde anhand von klinischen und Labor-bestimmten UEs bestimmt (einschließlich infusionsspezifischer Reaktionen, Elektrokardiogramm (EKG), Erhebung von Vitalparametern, körperlicher Untersuchung, Beobachtungen/Symptomen des Patienten und sicherheitsrelevanter Laborparameter). UEs wurden bis Woche 4 (Tag 29 ± 3 Tage), SUEs bis Woche 12 aufgezeichnet.</p> <p>Diese Studie hatte ein adaptives Design, in dem eine oder beide der Behandlungsgruppen, in denen mit nur einem monoklonalen Antikörper behandelt wurde (Bezlotoxumab oder Actoxumab) aufgrund der Ergebnisse einer einzelnen Interimsanalyse ausgeschlossen werden konnten, sofern der Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI in diesen Behandlungsgruppen signifikant niedriger war als im Behandlungsarm mit Bezlotoxumab + Actoxumab. Die Interimsanalyse wurde durchgeführt, wenn ca. 40 % der Patienten die 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen oder die Studie zuvor abgebrochen hatten.</p> <p>Geplante Dauer der Hauptphase: 12 Wochen (85 ± 5 Tage)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Globales Amendment Nr. 1 vom 11.11.2010</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der statistische Analyseplan der Interimsanalyse wurde aktualisiert und eine stringendere Typ-1-Fehler-Definition als Voraussetzung des Ausschlusses der Behandlungsarme mit jeweils nur einem monoklonalen Antikörper aufgenommen ($p=0,0001$; Haybittle-Petobound). • Die Multiplizitäts-Strategie wurde aktualisiert, um eine stärkere Kontrolle des studienseitigen Typ-1-Fehlers von 0,025 (einseitig) für den primären Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ zu ermöglichen. • Es wurde ein Futility-Test zum Vergleich von Bezlotoxumab + Actoxumab zum Zeitpunkt der Interimsanalyse aufgenommen. • Die Beschreibung der Interimsanalyse wurde dahingehend klargestellt, dass die Interimsanalyse durch einen unabhängigen, nicht verblindeten Statistiker durchgeführt werden sollte. • Die Kriterien zum Wechsel der Standard-Antibiotikatherapie nach Randomisierung wurden dahingehend aktualisiert, dass Wechsel erlaubt waren, sofern der Patient mindestens drei Tage lang die bisherige Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatte. Zusätzliche Kriterien zum Wechsel der Standard-Antibiotikatherapie wurden ergänzt, um das Auftreten eines UEs aufgrund von Intolerabilität gegenüber der bisherigen Standard-Antibiotikatherapie und den Wechsel von i. v. Metronidazol mit oralem Vancomycin auf ausschließlich orales Vancomycin bei stationären Patienten nach deren Entlassung aufzunehmen. • In Einschlusskriterium 2 wurde klargestellt, dass am Tag der Infusion der Studienmedikation eine bestätigte CDI-Diagnose, aber keine Diarrhö vorliegen musste.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="614 277 1093 304"><u>Globales Amendment Nr. 2 vom 25.07.2011</u></p> <ul data-bbox="614 315 1396 913" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="614 315 1348 405">• Die Liste der Standard-Antibiotikatherapie sowie die entsprechenden Strata wurden aktualisiert, um Fidaxomicin mit aufzunehmen. <li data-bbox="614 416 1396 506">• Einschlusskriterium 3 wurden dahingehend aktualisiert, dass die Initiierung der Standard-Antibiotikatherapie innerhalb von wenigen Stunden nach Infusion der Intervention erlaubt war. <li data-bbox="614 517 1364 607">• Ausschlusskriterium 1 wurde ausgeweitet, um Patienten, die eine Begleiterkrankung mit regelmäßigem Durchfall hatten (z. B. Patienten mit künstlichem Darmausgang) <li data-bbox="614 618 1396 707">• Ausschlusskriterium 9 wurde ergänzt, um Patienten auszuschließen, deren Standard-Antibiotikatherapie für einen Zeitraum von länger als 14 Tagen geplant war. <li data-bbox="614 719 1364 808">• Ausschlusskriterium 10 (vorher: 9) wurde aktualisiert, so dass die vorherige Anwendung von Fidaxomicin nicht mehr als Ausschlusskriterium gewertet wurde. <li data-bbox="614 819 1380 909">• Die Definition der FAS-Population wurde um Patienten erweitert, bei denen kein Post-Randomisierungsdaten anschließend an die Infusion der Intervention vorlagen. <p data-bbox="614 965 1093 992"><u>Globales Amendment Nr. 3 vom 15.05.2013</u></p> <ul data-bbox="614 1003 1404 1998" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="614 1003 1300 1059">• Die 9-monatige Extensionsphase wurde vor Einschluss von Patienten in diese Phase gestrichen. <li data-bbox="614 1070 1396 1216">• In Einschlusskriterium 2 wurde klargestellt, dass am Tag der Infusion der Studienmedikation eine bestätigte CDI-Diagnose, aber keine Diarrhö vorliegen musste. Zudem musste der positive Stuhltest aus einer Stuhlprobe stammen, die maximal 7 Tage vor der Infusion gesammelt wurde. <li data-bbox="614 1227 1404 1574">• In Ausschlusskriterium 1 wurde klargestellt, dass Patienten mit einer chronischen Durchfallerkrankung, in deren Verlauf üblicherweise drei oder mehr Stuhlgänge (Typ 5, 6 oder 7 der Bristol-Stuhlformen-Skala) auftreten, ausgeschlossen werden sollen. Zudem konnten Patienten mit einer Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung, deren Erkrankung derzeit in einem kontrollierten Studium war (d. h. die keine aktive Diarrhö vor Beginn der CDI-Episode hatten), in die Studie eingeschlossen werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes die Symptome eher auf die CDI als auf das Wiederaufflammen der inflammatorischen Darmerkrankung zurückzuführen waren. <li data-bbox="614 1585 1396 1709">• Ausschlusskriterium 6 wurde insofern ausgeweitet als Patienten, die ein CD-Vakzin oder andere experimentelle monoklonale Antikörper gegen die CD-Toxine A oder B erhielten, ausgeschlossen werden sollten. <li data-bbox="614 1720 1380 1933">• Ausschlusskriterium 10 wurde aktualisiert, um die erlaubte Dauer der bisherigen Anwendung von Cholestyramin, Cholestimid, Rifaximin und Nitazoxanid auf 24 Stunden auszudehnen, da nicht davon auszugehen war, dass die einmalige Anwendung dieser Arzneimittel die Erhebung der primären und sekundären Studienendpunkte stören könnte. Zusätzlich wurde Cholestimid in dieses Ausschlusskriterium aufgenommen. <li data-bbox="614 1944 1364 1998">• In Ausschlusskriterium 11 wurde klargestellt, dass nicht alle Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhö ausgeschlossen waren,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sondern nur solche, die die gastrointestinale Peristaltik beeinflussen, da deren Wirkmechanismus zum Ausschluss aus der Studie führte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 12 wurde ausgeweitet, um Patienten auszuschließen, die irgendwann anschließend an die Infusion der Studienmedikation (Tag 1) und bis zum Abschluss von Woche 12 eine Stuhltransplantation oder eine andere Therapie erhalten hatten, die nachweislich die CDI-Rekurrenzzrate verringert. Im Ausschlusskriterium wurde zudem klargestellt, dass diese Therapien erlaubt waren, sobald eine Rekurrenz nach Abschluss der Studientherapie / der Standardantibiotika-Therapie aufgetreten war. • Ausschlusskriterium 13 wurde mit Abschnitt 3.2.1.2 harmonisiert: „Der Patient hatte ein anderes Prüfpräparat innerhalb der vergangenen 30 Tage erhalten oder nimmt derzeit an einer anderen klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat teil bzw. es ist geplant, dass er dies innerhalb der 12-wöchigen Studienperiode tut.“ • Die Operationalisierung des Endpunkts „Klinische Heilung“ wurde im Hinblick auf die Dauer der Standard-Antibiotikatherapie modifiziert: Das 14-tägige Regime wurde definiert als eine Behandlung, die nicht mehr als 16 Kalendertage dauert. Das heißt abhängig davon, wann der Patient die Arzneimittel am ersten Tag einnahm, konnte er die Medikation eines 14-tägiges Regimes auch über 16 Kalendertage einnehmen, aber auch dann, wenn die Verordnung „vollständig aufbrauchen“ lautete und wenige Einnahmen ausstanden. Aufgrund dessen wurde ein Patient nur dann als Non-Responder für den Endpunkt „Klinische Heilung“ gewertet, wenn er die Studienmedikation über einen Zeitraum von mehr als 16 Kalendertagen erhalten hatte. • Die Definition der FAS-Population wurde dahingehend angepasst, dass Patienten, die innerhalb des 1-Tages-Fensters der Infusion der Intervention keine Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatten, aus der Population ausgeschlossen wurden. Diejenigen Patienten, bei denen keine Standard-Antibiotikatherapie innerhalb dieses Fensters dokumentiert war, wurden folglich aus der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. <p><u>Lokales Amendment (Deutschland) vom 18.03.2013</u> Keine relevanten Änderungen der Studienmethodik, lediglich Klarstellung über den Einschluss von nicht selbstständig einwilligungsfähigen Patienten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mussten 18 Jahre oder älter sein. 2. Patienten hatte eine bestätigte CDI-Diagnose, definiert durch <ol style="list-style-type: none"> a. Diarrhö (Abgang von 3 oder mehr ungeformten Stuhlgängen in 24 oder weniger Stunden) <p style="text-align: center;"><u>und</u></p> <ol style="list-style-type: none"> b. Positiven Stuhltest auf toxische CD aus einem Stuhl, der maximal 7 Tage vor der Infusion der Studienmedikation gesammelt worden sein musste. <p>Hinweis: Diarrhö musste nicht am Tage der Infusion der Studienmedikation vorliegen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Patienten mussten eine 10- bis 14-tägige Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI erhalten oder planen, diese zu erhalten. Standard-Antibiotikatherapie war definiert als die Anwendung von oralem Metronidazol, oralem Vancomycin, i. v. Metronidazol zusammen mit oralem Vancomycin, oralem Fidaxomicin oder oralem Fidaxomicin zusammen mit i. v. Metronidazol. Orales Metronidazol sollte in einer Dosierung von 1.200 bis 1.500 mg pro Tag verabreicht werden (üblicherweise 400 bis 500 mg alle 8 Stunden [dreimal täglich]). Intravenöses Metronidazol sollte in einer Dosierung von 1.500 mg pro Tag verabreicht werden (500 mg alle 8 Stunden [dreimal täglich]). Orales Vancomycin sollte in einer Dosierung von 125 bis 500 mg alle 6 Stunden (viermal täglich) verabreicht werden. Orales Fidaxomicin schließlich sollte in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich verabreicht werden.</p> <p>Hinweis: Patienten, die planten, die Standard-Antibiotikatherapie am gleichen Tag wie die Infusion der Studienmedikation zu beginnen, konnten an der Studie teilnehmen. Die erste Dosierung der Standard-Antibiotikatherapie musste in diesem Fall vor oder innerhalb von wenigen Stunden nach der Infusion begonnen werden.</p> <p>4. Patienten durften mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht schwanger werden oder einen Partner schwängern können. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Nicht fortpflanzungsfähige Patientinnen konnten ohne Verwendung von Kontrazeptiva an der Studie teilnehmen. Nicht fortpflanzungsfähige Patientinnen waren Patientinnen, (1) die die Menopause erreicht hatten (definiert als 6-monatige spontane Amenorrhö mit Serum-FSH-Spiegeln im postmenopausalen Bereich [bestätigt durch lokales Labor] oder 12-monatige spontane Amenorrhö), (2) 6 Wochen nach einer beidseitigen Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie oder (3) mit beidseitiger Tubenligatur. Spontane Amenorrhö schließt keine Fälle ein, denen eine Krankheit zugrunde liegt, die Amenorrhö verursacht (z. B. Anorexia nervosa). b. Fortpflanzungsfähige Patienten konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie einstimmten, abstinent zu bleiben, oder 2 akzeptierte Methoden der Verhütung bis zum Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase verwendeten (bzw. wenn deren Partner solche Methoden verwendeten). Akzeptierte Verhütungsmethoden waren: intrauterine Produkte, Diaphragmen mit Spermiziden, Verhütungsschwämme, Kondome, Vasektomie und sämtliche zugelassenen und vermarkteten hormonalen Kontrazeptiva, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten (einschließlich oraler, subkutaner, intrauteriner und intramuskulärer Arzneimittel). <p>5. Patienten oder ihr gesetzlicher Vertreter mussten freiwillig in die Teilnahme an der Studie einwilligen und dies durch die schriftliche Zustimmung dokumentieren. Patienten konnten zudem der Verwendung einer Blutprobe für zukünftige biomedizinische Forschung zustimmen. Dies war aber keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Hauptstudie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit unkontrollierter chronischer Durchfallerkrankung wie z. B. – aber nicht ausschließlich – unkontrollierte Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn oder mit einer Erkrankung, die dazu führt, dass ihr üblicher Stuhlgang in 24 Stunden drei oder mehr ungeformte Stuhlgänge (Typ 5, 6 oder 7 der Bristol-Stuhlformen-Skala) beinhaltet. Patienten mit einer Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung, deren Erkrankung derzeit in einem kontrollierten Studium war (d. h. die keine aktive Diarrhö vor Beginn der CDI-Episode hatten), konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes die Symptome eher auf die CDI als auf das Wiederaufflammen der inflammatorischen Darmerkrankung zurückzuführen waren. 2. Patienten mit einer geplanten Operation aufgrund der CDI innerhalb der nächsten 24 Stunden 3. Patientinnen mit einem positiven Schwangerschaftstest innerhalb der letzten 48 Stunden vor der Infusion oder prämenopausale, nicht sterilisierte (d. h. fortpflanzungsfähige) Patientinnen, die der Durchführung eines Schwangerschaftstests nicht einwilligten 4. Stillende Patientinnen oder Patientinnen, die vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen zu stillen 5. Patientinnen, die eine Ei-Spende vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen, oder Patientinnen, die eine Befruchtung oder eine Samenspende vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen 6. Patienten, die bereits an dieser Studie teilgenommen hatten, die bereits Bezlotoxumab oder Actoxumab (allein oder in Kombination) erhalten hatten, die ein CD-Vakzin erhalten hatten oder die einen anderen experimentalen Antikörper gegen die CD-Toxine A oder B erhalten hatten 7. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion eine Spende von Blut oder Blutprodukten planen 8. Patienten, die Immunglobuline innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion erhalten hatten oder die Anwendung von Immunglobulinen vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen 9. Patienten, bei denen die Standard-Antibiotikatherapie für einen Zeitraum von länger als 14 Tagen geplant ist (z. B. geplante ausschleichende oder gepulste Vancomycin-Regime) 10. Patienten, die ein mehr als 24-stündiges Regime mit Cholestyramin, Cholestimid, Rifaximin oder Nitazoxanid innerhalb von 14 Tagen vor der Infusion erhalten haben oder planen, ein solches Regime innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase zu erhalten 11. Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 14 Tagen nach der Infusion die Einnahme von Arzneimitteln planen, die zur Verringerung der gastrointestinalen Peristaltik angewendet werden, wie z. B. Loperamid (ImodiumTM) oder Diphenoxylat-Hydrochlorid/Atropin-Sulfat (LomotilTM). Patienten, die zum Beginn der Diarrhö bereits Opioid-Arzneimittel erhalten hatten, können in die Studie eingeschlossen werden, wenn davon auszugehen ist, dass ihre Dosierung im Verlauf der Studie stabil bleibt oder abnimmt bzw. abgesetzt wird. 12. Patienten, die im Zeitraum von Abschluss der Infusion bis zum Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase die Einnahme von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>probiotischem <i>Saccharomyces boulardii</i>, die Anwendung einer Stuhltransplantation oder irgendeiner anderen Therapie planen, die nachweislich die CDI-Rekurrenz verringert (alle diese Therapien waren erlaubt, sobald eine Rekurrenz nach Abschluss der Studientherapie / der Standardantibiotika-Therapie aufgetreten war).</p> <p>13. Patienten hatten eine andere experimentelle Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Infusion erhalten oder planen die Teilnahme an einer anderen Studie mit einer experimentellen Studienmedikation bzw. nehmen bereits an einer solchen Studie teil.</p> <p>14. Patienten, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie innerhalb der nächsten 72 Stunden versterben werden</p> <p>15. Patienten mit irgendeiner anderen Verfassung, die nach Auffassung des Prüfarztes die Sicherheit oder die Rechte des teilnehmenden Patienten gefährden könnte, es unwahrscheinlich erscheinen lässt, dass der Patienten die Studie beendet, oder die Resultate der Studie verzerren könnte</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 184 Studienzentren durchgeführt: USA (75), Italien (13), Kanada (11), Spanien (9), Australien (8), Vereinigtes Königreich (8), Deutschland (7), Portugal (7), Chile (6), Tschechische Republik (6), Dänemark (6), Israel (6), Belgien (4), Kolumbien (4), Südafrika (4), Österreich (3), Brasilien (3) und Mexiko (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsgruppe</u> Bezlotoxumab</p> <p><u>Darreichungsform</u> 10 mg/kg KG Bezlotoxumab in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u> Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie</p> <p><u>Behandlungsgruppe</u> Bezlotoxumab + Actoxumab</p> <p><u>Darreichungsform</u> 10 mg/kg KG Bezlotoxumab und 10 mg/kg KG Actoxumab in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u> Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie</p> <p><u>Behandlungsgruppe</u> Actoxumab</p> <p><u>Darreichungsform</u> 10 mg/kg KG Actoxumab in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u> Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie</p> <p><u>Behandlungsgruppe</u> Placebo</p> <p><u>Darreichungsform</u> 0,9 % Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit globaler Heilung der CDI bis Woche 12 • Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 (beschränkt auf Patienten mit klinischer Heilung der initialen CDI-Episode) <p><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit klinischer Heilung • Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der Diarrhö bis Woche 12 <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit UE bis Woche 4 • Anteil der Patienten mit therapiebedingtem UE bis Woche 4 • Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 12 • Anteil der Patienten mit therapiebedingtem SUE bis Woche 12 • Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UEs bis Woche 4 • Anteil der Patienten mit UE mit Todesfolge bis Woche 12
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Interimsanalyse wurde von Statistics Collaborative Inc. anhand von Patienten der FAS-Population durchgeführt, die für das Wiederauftreten der CDI auswertbar waren. 14 Patienten wurden hierbei als nicht auswertbar für die Interimsanalyse gewertet, da ihre letzte Zählung ungeformter Stuhlgänge vor Beendigung der Standard-Antibiotikatherapie stattfand und die Standard-Antibiotikatherapie für 16 Tage oder weniger angewendet wurde. Für die finale Analyse wurden die Festlegungen zum Umgang mit fehlenden Messwerten verwendet und die Patienten somit in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll in der Analyse der FAS-Population berücksichtigt. • Die Festlegung epidemischer CD-Stämme aus der Liste von Ribotypen wurde im Vergleich zur Version im Studienprotokoll geändert. Die gegenwärtige Festlegung epidemischer CD-Stämme ist bei mehr als 4 % der gepoolten Studienpopulation der Studien MODIFY I und II erfüllt. • Nach dem ursprünglichen Analyseplan sollten ungeformte Stuhlgänge während der Baseline-CDI-Episode in Form deskriptiver Statistiken einschließlich Median dargestellt werden. Aufgrund der höher als erwarteten Rate an Patienten ohne Durchfall ab Tag 2 wurde der Median ungeformter Stuhlgänge als weniger informativ als ursprünglich erwartet angesehen (der Median ungeformter Stuhlgänge betrug entweder 0 oder 1 für alle Tage und in allen Behandlungsgruppen). Aufgrund dessen wurde die geplante grafische Darstellung des Medians ungeformter Stuhlgänge nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
		<p>produziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach dem ursprünglichen Analysenplan sollte der Anteil der Patienten, deren Körpertemperatur zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung erhöht war ($\geq 38,4^\circ\text{C}$) und anschließend unter $38,4^\circ\text{C}$ sank, für die Tage 4 und 11 dargestellt werden. Aufgrund der geringen Anzahl Patienten mit erhöhter Körpertemperatur ($n=7$) wurde die geplante Analyse aber nicht durchgeführt. 																
7	Fallzahl																	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie hatte eine geplante Studiengröße von 1.600 Patienten, die im Verhältnis 1:1:1:1 auf einen von vier Behandlungsarmen randomisiert werden sollten (Bezlotoxumab, Bezlotoxumab + Actoxumab, Actoxumab, Placebo).</p> <p>Es wurde davon ausgegangen, dass für die finale Analyse des Endpunkts „Wiederauftreten der CDI“ 400 Patienten pro Behandlungsgruppe zur Verfügung stehen. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen mit monoklonalem Antikörper und Placebo wurden auf einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,0125 durchgeführt. Dies ermöglicht eine Power von etwa 95 % zur Detektion der folgenden Unterschiede bezüglich der Inzidenz des Wiederauftretens der CDI zwischen monoklonaler Antikörpertherapie (π_1) und Placebo (π_2):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>π_1</th> <th>π_2</th> <th>Unterschied</th> <th>Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,08</td> <td>0,171</td> <td>0,091</td> <td>95 %</td> </tr> <tr> <td>0,09</td> <td>0,184</td> <td>0,094</td> <td>95 %</td> </tr> <tr> <td>0,10</td> <td>0,198</td> <td>0,098</td> <td>95 %</td> </tr> </tbody> </table>	π_1	π_2	Unterschied	Power	0,08	0,171	0,091	95 %	0,09	0,184	0,094	95 %	0,10	0,198	0,098	95 %
π_1	π_2	Unterschied	Power															
0,08	0,171	0,091	95 %															
0,09	0,184	0,094	95 %															
0,10	0,198	0,098	95 %															
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Verlauf der Studie wurde eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit durchgeführt. Der Zweck dieser Interimsanalyse war 1) die Durchführung einer Futility-Analyse, um die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, dass Bezlotoxumab + Actoxumab gegenüber Placebo überlegen ist, und 2) der Vergleich der individuellen Antikörpertherapien (Bezlotoxumab bzw. Actoxumab) mit der kombinierten Antikörpertherapie (Bezlotoxumab + Actoxumab). Sofern ausreichend Evidenz zur Überlegenheit von Bezlotoxumab + Actoxumab gegenüber Bezlotoxumab oder Actoxumab vorlag, sollte die Aufnahme von Patienten in den oder die entsprechenden Behandlungsarme gestoppt werden.</p> <p>Die geplante Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 640 der eingeschlossenen Patienten (40 % der Gesamtzahl) die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatten (d. h. die 12-wöchige Studienphase abgeschlossen hatten oder diese vorzeitig abgebrochen hatten). Die Analysepopulation der Interimsanalyse bestand aus denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank für die Interimsanalyse (08.04.2013) die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatten. Zu diesem Zeitpunkt war die Aufnahme neuer Patienten in die Studie noch nicht abgeschlossen. Zusätzliche Patienten, die bereits randomisiert waren, die Nachbeobachtungsphase zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank aber noch nicht abgeschlossen hatten, wurden in die formelle Interimsanalyse (d. h. zur Berechnung der p-Werte) nicht herangezogen. Dem Data Monitoring Committee (DMC) wurden dennoch Auflistungen mit wichtigen demografischen Werten</p>																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sowie Werten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Patienten zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Interimsanalyse wurde durch einen unabhängigen, externen und nicht verblindeten Statistiker durchgeführt, dem ansonsten keine anderen Aufgaben im Rahmen der Studie übertragen waren. Dieser Statistiker begutachtete zusammen mit dem DMC die Ergebnisse der Interimsanalyse in zwei Meetings am 24.09.2013 und am 18.10.2013. Nach einer detaillierten Begutachtung der nicht verblindeten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aller vier Behandlungsarme und einer sorgfältigen Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses empfahl das DMC, die Aufnahme von Patienten in den Actoxumab-Arm zu stoppen. Das DMC empfahl zudem die Fortführung der übrigen drei Arme der Studie, d. h. des Bezlotoxumab-, des Bezlotoxumab+ Actoxumab- und des Placebo-Arms. Es wurden im Rahmen dieses Vorgangs keine Ergebnisse auf Behandlungs- oder Patientenebene (z. B. deskriptive Statistiken einzelner Behandlungsgruppen oder p-Werte) mit dem Sponsor der Studie ausgetauscht.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein Interactive-Voice-Response-System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im 1:1:1:1-Verhältnis auf eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert. Aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse empfahl das DMC, die Rekrutierung für den Actoxumab-Arm zu beenden. Anschließend an die Interimsanalyse wurden die Patienten daher nur noch im 1:1:1-Verhältnis auf eine von den drei verbleibenden Behandlungsgruppen randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung wurde entsprechend der Standard-Antibiotikatherapie und des Hospitalisierungsstatus des Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard-Antibiotikatherapie (orale Anwendung): Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin • Hospitalisierungsstatus: stationär oder ambulant <p>Nach Protokoll sollten mindestens 20 % der gesamten Studienpopulation dem Vancomycin-Stratum angehören.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon); Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Das IVRS ordnete dem Patienten automatisch eine Computer-generierte Randomisierungs-/Zuteilungsnummer zu, die dem IVRS-Dienstleister durch den Sponsor zur Verfügung gestellt wurde. Die Randomisierungs-/Zuteilungsnummer blieb über den gesamten Studienverlauf unverändert und wurde verwendet, um den Patienten bei jeder Prozedur zu identifizieren, die nach der Randomisierung durchgeführt wurde. Je Patient konnte nicht mehr als eine Randomisierungs-/Zuteilungsnummer vergeben werden.</p> <p>Nur ausgewiesenes Personal hatte Zugang zum IVRS.</p>
10	Randomisierung, Durchführung	Die Prüfarzte wurden dazu angehalten die Patienten so früh wie möglich nach Beginn der Standard-Antibiotikatherapie (einschließlich des Tags selbst, an dem die Standard-Antibiotikatherapie begonnen wurde) in die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Studie aufzunehmen. Sobald eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorlag, Angaben zur medizinischen Vorgeschichte des Patienten erfasst, die Selektionskriterien erfüllt und entsprechende biologische Proben gesammelt waren, konnte dem Patienten mithilfe des IVRS eine Randomisierungs-/Zuteilungsnummer zugeordnet werden. Die Randomisierung der Patienten in die einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte wie in Punkt 9 beschrieben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der (a) Patienten, (b) Prüfarzte, (c) Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren (c) , gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. In jedem Studienzentrum war ein nicht verblindeter Apotheker für die Herstellung der Infusionslösungen einschließlich der Verwaltung der Vials mit monoklonalem Antikörper entsprechend den im Apotheken-Ordner festgelegten Richtlinien zuständig. Der nicht verblindete Apotheker war in die Begutachtung der Patienten in keinem Fall involviert. Sämtliche Studienmitarbeiter, die mit der Selektion von Patienten oder der Bewertung von Sicherheits- oder Wirksamkeitsdaten nach der Infusion beauftragt waren – einschließlich der Studienkoordinatoren, der Prüfarzte oder Subprüfarzte –, hatten keinen Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten oder der Herstellung der Infusionslösung. Aufgrund leichter Unterschiede im Erscheinungsbild zwischen den Lösungen mit monoklonalen Antikörper und normaler Kochsalzlösung (Placebo-Gruppe) wurden alle Infusionsbeutel mit einer blickdichten Hülle versehen, um sicherzustellen, dass Studienmitarbeiter und Patienten weiterhin gegenüber den Behandlungslösungen verblindet blieben. Der Infusionsschlauch, durch den die Infusion appliziert wurde, musste nicht verblindet werden, da der Unterschied zwischen den Behandlungslösungen innerhalb der Schläuche nicht sichtbar war. Im Fall eines medizinischen Notfalls, der die Entblindung der Behandlungsgruppe eines Patienten notwendig machte (beispielsweise wenn die genaue Kenntnis der Behandlungsgruppe für die Behandlung eines SUEs notwendig war), hatte der Prüfarzt die Möglichkeit, über das IVRS oder das Notfall-Entblindungs-Zentrum die Gruppenzugehörigkeit des Patienten in Erfahrung zu bringen. Wie bereits unter Punkt 7b aufgeführt, wurde im Verlauf der Studie eine Interimsanalyse durchgeführt. Hierzu wurde ein unabhängiger und nicht verblindeter externer Statistiker und ein unabhängiges und nicht verblindetes DMC ernannt, die für die Vorbereitung und Begutachtung der Ergebnisse der Interimsanalyse verantwortlich waren. Nur dem externen Statistiker und den Mitgliedern des DMC wurde Einsicht in die Ergebnisse der Interimsanalyse auf Ebene der einzelnen Behandlungsgruppen erlaubt. Vom DMC wurden zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nur die allgemeinen Empfehlungen zum Studiendesign

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		an den Sponsor kommuniziert. Der Sponsor erhielt keine Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Behandlungsgruppen.												
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe 11a												
12	Statistische Methoden													
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><i>Die Angaben im Folgenden beziehen sich auf die im Studienbericht verwendete statistische Methodik. Statistische Methoden, die zur Berechnung von Post-hoc-Analysen verwendet wurden, sind bei den entsprechenden Endpunkten beschrieben.</i></p> <p>Die Studie hatte nur einen primären Endpunkt – Wiederauftreten der CDI –, der für mehrere Vergleiche zwischen den Behandlungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Interimsanalyse und finale Analyse) angewendet wurde. Die Vergleiche zwischen den Behandlungen wurden in zwei Familien eingeteilt. In Familie 2 wurden die Gruppen mit individueller Antikörpertherapie (Bezlotoxumab, Actoxumab) mit der Gruppe mit kombinierter Antikörpertherapie (Bezlotoxumab + Actoxumab) verglichen. In Familie 1 erfolgte der Vergleich der einzelnen aktiven Behandlungsgruppen (Bezlotoxumab, Bezlotoxumab + Actoxumab, Actoxumab) gegenüber der Placebogruppe. Die Multiplizitätsstrategie war darauf ausgelegt, eine stringente Kontrolle des studienseitigen Typ-1-Fehlers für das Wiederauftreten der CDI auf 0,025 (einseitig) zu ermöglichen. Die Details der Multiplizitätsstrategie sind in Abschnitt 3.5.6 des Studienprotokolls dargestellt. In der Strategie werden die Stufen 1 bis 4 unterschieden, wobei sich die Stufen 1 und 2 auf die Interimsanalyse und die Stufen 3 und 4 auf die finale Analyse beziehen. Die assoziierten Grenzwerte für den p-Wert für die finale Analyse sind im Folgenden dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stufe</th> <th>Vergleich</th> <th>Grenzwert für p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Bezlotoxumab</td> <td>0,0066 (einseitig)</td> </tr> <tr> <td>4a</td> <td>Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Placebo</td> <td>0,0125 (einseitig)</td> </tr> <tr> <td>4b</td> <td>Bezlotoxumab vs. Placebo</td> <td>0,0125 (einseitig)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden ebenfalls nominelle p-Werte berechnet. Diese dienen zur Einschätzung der Stärke der Assoziation zwischen Endpunkt und Behandlungseffekt und nicht als formaler Test von Hypothesen. Sofern im Studienbericht nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Tests mit $\alpha=0,025$ (einseitig) durchgeführt.</p> <p>Die Methode von Miettinen und Nurminen für stratifizierte Daten wurde verwendet, um Gruppenvergleiche bei binären Endpunkten zu berechnen. Die hierfür verwendeten Strata waren die gleichen, die auch</p>	Stufe	Vergleich	Grenzwert für p-Wert	3	Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Bezlotoxumab	0,0066 (einseitig)	4a	Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Placebo	0,0125 (einseitig)	4b	Bezlotoxumab vs. Placebo	0,0125 (einseitig)
Stufe	Vergleich	Grenzwert für p-Wert												
3	Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Bezlotoxumab	0,0066 (einseitig)												
4a	Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Placebo	0,0125 (einseitig)												
4b	Bezlotoxumab vs. Placebo	0,0125 (einseitig)												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für die Randomisierung verwendet wurden: Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (stationär vs. ambulant). Für den Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI und den Anteil der Patienten mit globaler Heilung wurde eine Sensitivitätsanalyse mit der Methode von Miettinen und Nurminen ohne Adjustierung für die beiden Strata durchgeführt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen präsentiert, in denen Patienten 1) mit fehlenden Informationen zum Wiederauftreten der CDI und 2) ohne Post-Randomisierungs-Informationen zu Endpunkten nach Infusion der Studienmedikation als Nicht-Responder gewertet wurden. Zur Berechnung der Konfidenzintervalle für Subgruppen wurde ebenfalls die Methode nach Miettinen und Nurminen ohne Adjustierung für die beiden Strata verwendet.</p> <p>Weiterhin wurde mit der Methode nach Miettinen und Nurminen eine Sensitivitätsanalyse zum Vergleich der Rezurrenzzraten zwischen den Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Neigung (Propensity) zum Erreichen der klinischen Heilung, durchgeführt. Die Neigung zur klinischen Heilung wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells bestimmt, das die Wahrscheinlichkeit der klinischen Heilung anhand wichtiger Baseline-Faktoren aller Patienten in der FAS-Population bestimmt. Es wurden sowohl univariate als auch multivariate logistische Regressionsmodelle angewendet, um den prädiktiven Wert der Baseline-Variablen für den Endpunkt „Klinische Heilung“ zu bestimmen. Folgende Baseline-Variablen wurden untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Gewicht (≤ 70 kg vs. > 70 kg) • Region (Nordamerika vs. andere) • Hospitalisierungsstatus (stationär vs. ambulant) • Initiale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) • CDI-Vorgeschichte innerhalb der vergangenen 6 Monate (ja vs. nein) • Stamm 027 (ja vs. nein) • Epidemischer Stamm (ja vs. nein) • Klinisch schwere CDI (ja, Zar-Score ≥ 2 vs. nein, Zar-Score < 2) • Immunsupprimiert (ja vs. nein) • Leberstörung (ja vs. nein) • Nierenstörung (ja, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl vs. nein, Serumkreatinin < 1,5 mg/dl) • Charlson-Score (< 3 vs. ≥ 3) • Albumin (≤ 35 mg/l vs. > 35 mg/l) • Endogener B-Antikörper (≤ 1:1.000 vs. 1:5.000 vs. ≥ 1:25.000) • Endogener A-Antikörper (≤ 1:1.000 vs. 1:5.000 vs. ≥ 1:25.000) • Anzahl protokolldefinierter CDI-Risikofaktoren (keiner vs. ≥ 1) <p>Es wurde ein schrittweiser Selektionsprozess zum Hinzufügen und Entfernen der genannten Faktoren in bzw. aus dem multivariaten Regressionsmodell angewendet. Der Grenzwert für die Signifikanz, zu dem eine Variable in das Regressionsmodell eingefügt bzw. beibehalten wurde, betrug 0,2.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die nicht parametrische Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zum Wiederauftreten der CDI für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Behandlungsunterschiede bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten der CDI wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rang-Tests analysiert (die verwendeten Strata waren die gleichen wie zuvor beschrieben). Start-Datum der CDI-Rekurrenz war der erste Tag der neuen Diarrhö-Episode. Patienten, für die keine Nachbeobachtungsdaten vor Wiederauftreten der CDI vorlagen, wurden zum Tag der letzten vollständigen Stuhlaufzeichnung rechtszensiert. Patienten, die die 12-wöchige Studienphase ohne dokumentierte CDI-Rekurrenz beendeten, wurden ebenfalls zum Tag der letzten vollständigen Stuhlaufzeichnung rechtszensiert. Patienten, die keine klinische Heilung der initialen CDI-Episode erreichten, wurden zum Tag der Infusion der Studienmedikation rechtszensiert (Tag 1).</p> <p>Die nicht parametrische Kaplan-Meier-Methode wurde ebenfalls verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zur klinischen Heilung der initialen Episode zwischen den Behandlungsgruppen zu bestimmen. Behandlungsunterschiede bezüglich der Zeit bis zur klinischen Heilung der initialen Episode wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rang-Tests analysiert. Das Start-Datum der klinischen Heilung der initialen CDI-Episode war der erste von zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit ≤ 2 ungeformten Stuhlgängen. Patienten, die das Ende ihres Standard-Antibiotikatherapie-Fensters (≤ 16 Kalendertage) ohne klinische Heilung der initialen CDI-Episode erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Anwendung der Standard-Antibiotikatherapie rechtszensiert. Patienten, für die vor klinischer Heilung der initialen CDI-Episode keine Nachbeobachtungsdaten vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Stuhlaufzeichnung innerhalb des Standard-Antibiotikatherapie-Fensters rechtszensiert.</p> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse der Wirksamkeitsdaten sind zudem in Abschnitt 3.5.5.1 des Studienprotokolls beschrieben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Im Studienbericht wurde definiert, dass für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt werden sollen (Voraussetzung: mindestens 25 Patienten in jeder Subgruppe in jedem Behandlungsarm):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsstatus (Stratifizierungsfaktor) • Standard-Antibiotikatherapie (Stratifizierungsfaktor) • CD-Stamm zum Zeitpunkt des Studieneintritts (Ribotyp 027 ja vs. Ribotyp 027 nein) • Epidemischer CD-Stamm zum Zeitpunkt des Studieneintritts (einer der folgenden: 027, 014, 002, 001, 106 oder 020 vs. keiner der genannten) • Vorgeschichte der CDI (CDI-Episode innerhalb der vergangenen 6 Monate vor Einschluss vs. keine CDI-Episode) • Alter zum Zeitpunkt des Studieneintritts (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Schwere der CDI zum Zeitpunkt des Studieneintritts (klinisch schwer [Zar-Score ≥ 2] vs. klinisch nicht schwer [Zar-Score < 2]) • Region (US vs. Ex-US) • Immunsupprimiert zum Zeitpunkt des Studieneintritts (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Abbildung 4-36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-36
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 01.11.2011 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 09.12.2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

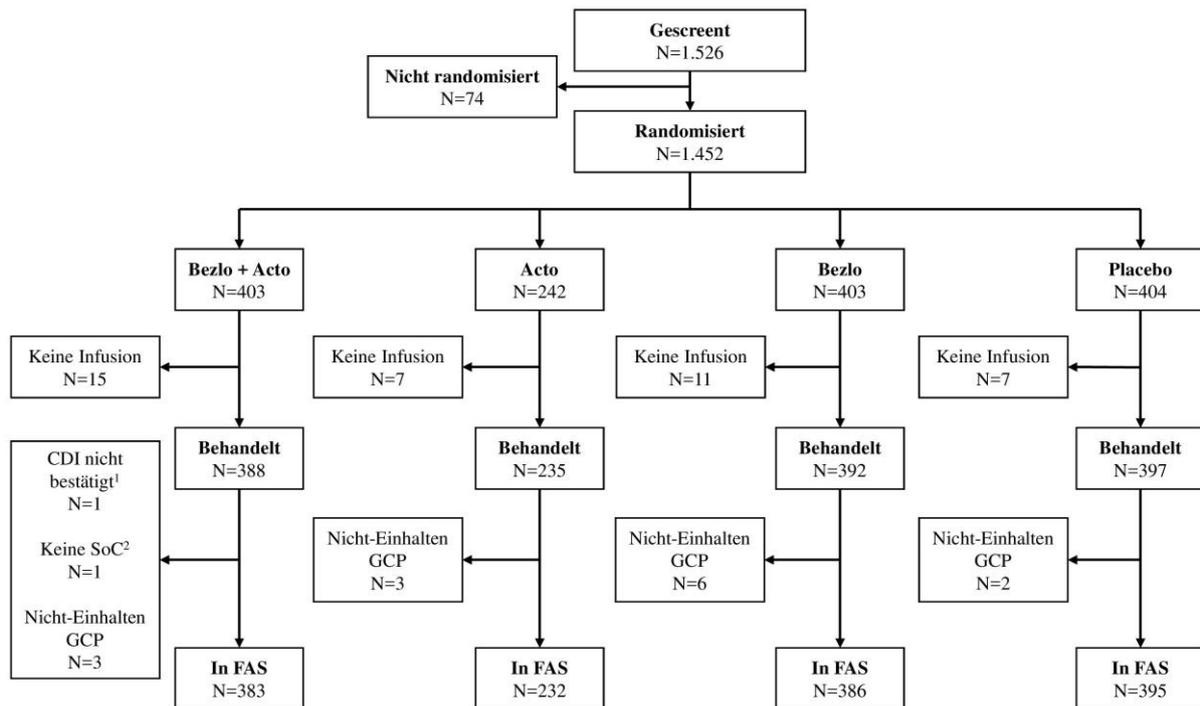


Abbildung 4-36: Patientenfluss in MODIFY I

¹⁾ Bei Patienten mit „CDI nicht bestätigt“ lag kein positiver Labortest auf toxische CDI vor.

²⁾ Patienten mit „Keine SoC“ hatten keine protokolldefinierte Standard-Antibiotikatherapie innerhalb des 1-Tages-Fensters nach der Infusion erhalten. Acto – Actoxumab, Bezo – Bezlotoxumab, CDI – Clostridium difficile Infektion, FAS – Full Analysis Set, GCP – Good Clinical Practice, SoC – Standard-Antibiotikatherapie (standard of care)

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MODIFY II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Feststellen, ob die einmalige Infusion einer monoklonalen Antikörpertherapie (kombinierte monoklonale Antikörpertherapie aus Actoxumab + Bezlotoxumab oder individuelle monoklonale Antikörpertherapie mit Bezlotoxumab) zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Placebo zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer verringert. 2. Bestimmen des Sicherheitsprofils bei Patienten, die eine einmalige Infusion einer monoklonalen Antikörpertherapie (kombinierte monoklonale Antikörpertherapie [Actoxumab + Bezlotoxumab] oder individuelle monoklonale Antikörpertherapie [Bezlotoxumab]) zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die eine einmalige Placebo-Infusion zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatten. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmen, ob bei Patienten mit klinischer Heilung der initialen CDI-Episode die einmalige Infusion mit Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Placebo zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer verringert. 2. Bestimmen des Anteils der Patienten mit globaler Heilung in der Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Infusion von Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zur Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Placebo-Infusion zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie. 3. Bestimmen, ob die einmalige Infusion mit Bezlotoxumab + Actoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Placebo zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer in den folgenden Subgruppen verringert: <ol style="list-style-type: none"> a. Patienten mit oder ohne Vorgeschichte einer CDI in den letzten 6 Monaten vor dem Einschluss b. Patienten mit oder ohne Infektion mit dem CD-Stamm BI/NAP1/027 zum Zeitpunkt des Studieneintritts c. Patienten mit oder ohne Infektion mit einem epidemischen CD-Stamm (einschließlich, aber nicht limitiert auf BI/NAP1/027, 001, 078 und 106) zum Zeitpunkt des Studieneintritts d. Patienten mit oder ohne klinisch schwere CDI zum Zeitpunkt des Studieneintritts e. Patienten <65 Jahre oder ≥65 Jahre zum Zeitpunkt des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studieneintritts</p> <p>f. Patienten mit oder ohne eingeschränkte Immunität zum Zeitpunkt des Studieneintritts</p> <p>4. Bestimmen, ob die einmalige Infusion von Actoxumab + Bezlotoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie den Anteil der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz im Vergleich zur einmaligen Infusion von Bezlotoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie während der 12-wöchigen Studiendauer verringert.</p> <p>5. Bestimmen infusionsspezifischer Reaktionen innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusionen in der Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Infusion von Bezlotoxumab + Actoxumab oder mit Bezlotoxumab zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zur Behandlungsgruppe der Patienten mit einmaliger Placebo-Infusion zeitgleich zur Standard-Antibiotikatherapie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit monoklonaler Antikörper gegen die CD-Toxine A (Actoxumab) und B (Bezlotoxumab) im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre), die eine orale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) zur Behandlung einer primären oder rekurrenten CDI-Episode erhalten.</p> <p>Für die Studie infrage kommende Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert: Bezlotoxumab, Bezlotoxumab + Actoxumab oder Placebo. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach oraler Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) und dem Hospitalisierungsstatus des Patienten (stationär oder ambulant) zum Zeitpunkt der Randomisierung.</p> <p>Die Patienten erhielten eine einmalige i. v. Infusion von 10 mg/kg KG der Intervention (Bezlotoxumab oder Bezlotoxumab + Actoxumab, jeweils verdünnt in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung) oder Placebo (0,9 % Natriumchlorid-Lösung) an Tag 1. Das Gesamtvolumen an 0,9 % Natriumchlorid-Lösung, das den Patienten infundiert wurde, betrug 250 ml; bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die ein vorsichtiges Vorgehen bei der Anwendung intravenöser Flüssigkeiten notwendig machen, wurde das Gesamtvolumen auf 200 ml reduziert.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit der Patienten bezüglich der Wirksamkeit dauerte bis Woche 12 (Tag 85 ± 5 Tage), die Sicherheit wurde anhand von klinischen und Labor-bestimmten UE bestimmt (einschließlich infusionsspezifischer Reaktionen, Elektrokardiogramm (EKG), Erhebung von Vitalparametern, körperlicher Untersuchung, Beobachtungen/Symptomen des Patienten und sicherheitsrelevanter Laborparameter). UEs wurden bis Woche 4 (Tag 29 ± 3 Tage), SUEs bis Woche 12 aufgezeichnet.</p> <p>Zusätzlich wurde in einer Extensionsphase von 9 Monaten bei etwa 300 Patienten das Wiederauftreten der CDI bis Monat 12 untersucht. An der Extensionsphase konnten Patienten teilnehmen, die die 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Zusätzlich wurde für diese Patienten jegliches UE mit tödlichem Ausgang innerhalb der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12-monatigen Extensionsphase berichtet; SUEs mit möglichem Zusammenhang zur Infusion der Studienmedikation sollten zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Studie aufgezeichnet werden.</p> <p>Geplante Dauer der Hauptphase: 12 Wochen (85 ± 5 Tage)</p> <p>Geplante Dauer der Extensionsphase: 12 Monate (9 Monate zusätzlich zur Hauptphase)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Globales Amendment vom 08.05.2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Einschlusskriterium 2 wurde klargestellt, dass am Tag der Infusion der Studienmedikation eine bestätigte CDI-Diagnose, aber keine Diarrhö vorliegen musste. Zudem musste der positive Stuhltest aus einer Stuhlprobe stammen, die maximal 7 Tage vor der Infusion gesammelt wurde. • In Ausschlusskriterium 1 wurde klargestellt, dass Patienten mit einer chronischen Durchfallerkrankung, in deren Verlauf üblicherweise drei oder mehr Durchfälle (Typ 5, 6 oder 7 der Bristol-Stuhlformen-Skala) auftreten, ausgeschlossen werden sollen. Zudem konnten Patienten mit einer Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung, deren Erkrankung derzeit in einem kontrollierten Studium war (d. h. die keine aktive Diarrhö vor Beginn der CDI-Episode hatten), in die Studie eingeschlossen werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes die Symptome eher auf die CDI als auf das Wiederaufflammen der inflammatorischen Darmerkrankung zurückzuführen waren. • Ausschlusskriterium 6 wurde insofern ausgeweitet als Patienten, die ein CD-Vakzin oder andere experimentelle monoklonale Antikörper gegen die CD-Toxine A oder B erhielten, ausgeschlossen werden sollten. • Ausschlusskriterium 10 wurde aktualisiert, um die erlaubte Dauer der bisherigen Anwendung von Cholestyramin, Cholestimid, Rifaximin und Nitazoxanid auf 24 Stunden auszudehnen, da nicht davon auszugehen war, dass die einmalige Anwendung dieser Arzneimittel die Erhebung der primären und sekundären Studienendpunkte stören könnte. Zusätzlich wurde Cholestimid in dieses Ausschlusskriterium aufgenommen. • In Ausschlusskriterium 11 wurde klargestellt, dass nicht alle Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhö ausgeschlossen waren, sondern nur solche, die die gastrointestinale Peristaltik beeinflussen, da deren Wirkmechanismus zum Ausschluss aus der Studie führte. • Ausschlusskriterium 12 wurde ausgeweitet, um Patienten auszuschließen, die irgendwann anschließend an die Infusion der Studienmedikation (Tag 1) und bis zum Abschluss von Woche 12 eine Stuhltransplantation oder eine andere Therapie erhalten hatten, die nachweislich die CDI-Rekurrenzzrate verringert. Im Ausschlusskriterium wurde zudem klargestellt, dass diese Therapien erlaubt waren, sobald eine Rekurrenz nach Abschluss der Studientherapie / der Standardantibiotika-Therapie aufgetreten war. • Ausschlusskriterium 13 wurde mit Abschnitt 3.2.1.2 harmonisiert: „Der Patient hatte ein anderes Prüfpräparat innerhalb der vergangenen 30 Tage erhalten oder nimmt derzeit an einer anderen klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat teil bzw. es ist geplant, dass er dies innerhalb der 12-wöchigen Studienperiode tut.“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Operationalisierung des Endpunkts „Klinische Heilung“ wurde im Hinblick auf die Dauer der Standard-Antibiotikatherapie modifiziert: Das 14-tägige Regime wurde definiert als eine Behandlung, die nicht mehr als 16 Kalendertage dauert. Das heißt abhängig davon, wann der Patient die Arzneimittel am ersten Tag einnahm, konnte er die Medikation eines 14-tägiges Regimes auch über 16 Kalendertage einnehmen, aber auch dann, wenn die Verordnung „vollständig aufbrauchen“ lautete und wenige Einnahmen ausstanden. Aufgrund dessen wurde ein Patient nur dann als Non-Responder für den Endpunkt „Klinische Heilung“ gewertet, wenn er die Studienmedikation über einen Zeitraum von mehr als 16 Kalendertagen erhalten hatte. • Die Definition der FAS-Population wurde dahingehend angepasst, dass Patienten, die innerhalb des 1-Tages-Fensters der Infusion der Intervention keine Standard-Antibiotikatherapie erhalten hatten, aus der Population ausgeschlossen wurden. Diejenigen Patienten, bei denen keine Standard-Antibiotikatherapie innerhalb dieses Fensters dokumentiert war, wurden folglich aus der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. <p><u>Lokales Amendment (Deutschland) vom 18.03.2013</u> Keine relevanten Änderungen der Studienmethodik, lediglich Klarstellung über den Einschluss von nicht selbstständig einwilligungsfähigen Patienten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mussten 18 Jahre oder älter sein. 2. Patienten hatte eine bestätigte CDI-Diagnose, definiert durch <ol style="list-style-type: none"> a. Diarrhö (Abgang von 3 oder mehr ungeformten Stuhlgängen in 24 oder weniger Stunden) <u>und</u> b. Positiven Stuhltest auf toxische CD aus einem Stuhl, der maximal 7 Tage vor der Infusion der Studienmedikation gesammelt worden sein musste. <p>Hinweis: Diarrhö musste nicht am Tage der Infusion der Studienmedikation vorliegen.</p> 3. Patienten mussten eine 10 bis 14-tägige Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI erhalten oder planen, diese zu erhalten. Standard-Antibiotikatherapie war definiert als die Anwendung von oralem Metronidazol, oralem Vancomycin, i. v. Metronidazol zusammen mit oralem Vancomycin, oralem Fidaxomicin oder oralem Fidaxomicin zusammen mit i. v. Metronidazol. Orales Metronidazol sollte in einer Dosierung von 1.200 bis 1.500 mg pro Tag verabreicht werden (üblicherweise 400 bis 500 mg alle 8 Stunden [dreimal täglich]). Intravenöses Metronidazol sollte in einer Dosierung von 1.500 mg pro Tag verabreicht werden (500 mg alle 8 Stunden [dreimal täglich]). Orales Vancomycin sollte in einer Dosierung von 125 bis 500 mg alle 6 Stunden (viermal täglich) verabreicht werden. Orales Fidaxomicin schließlich sollte in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich verabreicht werden. <p>Hinweis: Patienten, die planten, die Standard-Antibiotikatherapie am</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gleichen Tag wie die Infusion der Studienmedikation zu beginnen, konnten an der Studie teilnehmen. Die erste Dosierung der Standard-Antibiotikatherapie musste in diesem Fall vor oder innerhalb von wenigen Stunden nach der Infusion begonnen werden.</p> <p>4. Patienten durften mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht schwanger werden oder einen Partner schwängern können. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Nicht fortpflanzungsfähige Patientinnen konnten ohne Verwendung von Kontrazeptiva an der Studie teilnehmen. Nicht fortpflanzungsfähige Patientinnen waren Patientinnen, (1) die die Menopause erreicht hatten (definiert als 6-monatige spontane Amenorrhö mit Serum-FSH-Spiegeln im postmenopausalen Bereich [bestätigt durch lokales Labor] oder 12-monatige spontane Amenorrhö), (2) 6 Wochen nach einer beidseitigen Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie oder (3) mit beidseitiger Tubenligatur. Spontane Amenorrhö schließt keine Fälle ein, denen eine Krankheit zugrunde liegt, die Amenorrhö verursacht (z. B. Anorexia nervosa). b. Fortpflanzungsfähige Patienten konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie einstimmten, abstinent zu bleiben oder 2 akzeptierte Methoden der Verhütung bis zum Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase verwendeten (bzw. deren Partner solche Methoden verwendeten). Akzeptierte Verhütungsmethoden waren: intrauterine Produkte, Diaphragmen mit Spermiziden, Verhütungsschwämme, Kondome, Vasektomie und sämtliche zugelassenen und vermarkteten hormonalen Kontrazeptiva, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten (einschließlich oraler, subkutaner, intrauteriner und intramuskulärer Arzneimittel). <p>5. Patienten oder ihr gesetzlicher Vertreter mussten freiwillig in die Teilnahme an der Studie einwilligen und dies durch die schriftliche Zustimmung dokumentieren. Patienten konnten zudem der Verwendung einer Blutprobe für zukünftige biomedizinische Forschung zustimmen. Dies war aber keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Hauptstudie.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit unkontrollierter chronischer Durchfallerkrankung wie z. B. – aber nicht ausschließlich – unkontrollierte Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn oder mit einer Erkrankung, die dazu führt, dass ihr üblicher Stuhlgang in 24 Stunden drei oder mehr ungeformte Stuhlgänge (Typ 5, 6 oder 7 der Bristol-Stuhlformen-Skala) beinhaltet. Patienten mit einer Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung, deren Erkrankung derzeit in einem kontrollierten Studium war (d. h. die keine aktive Diarrhö vor Beginn der CDI-Episode hatten), konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes die Symptome eher auf die CDI als auf das Wiederaufflammen der inflammatorischen Darmerkrankung zurückzuführen waren 2. Patienten mit einer geplanten Operation aufgrund der CDI innerhalb der nächsten 24 Stunden 3. Patientinnen mit einem positiven Schwangerschaftstest innerhalb der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten 48 Stunden vor der Infusion oder prämenopausale, nicht sterilisierte (d. h. fortpflanzungsfähige) Patientinnen, die der Durchführung eines Schwangerschaftstests nicht einwilligten</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Stillende Patientinnen oder Patientinnen, die vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen zu stillen 5. Patientinnen, die eine Ei-Spende vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen, oder Patientinnen, die eine Befruchtung oder eine Samenspende vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen 6. Patienten, die bereits an dieser Studie teilgenommen hatten, die bereits Bezlotoxumab oder Actoxumab (allein oder in Kombination) erhalten hatten, die ein CD-Vakzin erhalten hatten oder die einen anderen experimentalen Antikörper gegen die CD-Toxine A oder B erhalten hatten 7. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion eine Spende von Blut oder Blutprodukten planen 8. Patienten, die Immunglobuline innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion erhalten hatten oder die Anwendung von Immunglobulinen vor Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase planen 9. Patienten, bei denen die Standard-Antibiotikatherapie für einen Zeitraum von länger als 14 Tagen geplant ist (z. B. geplante ausschleichende oder gepulste Vancomycin-Regime) 10. Patienten, die ein mehr als 24-stündiges Regime mit Cholestyramin, Cholestimid, Rifaximin oder Nitazoxanid innerhalb von 14 Tagen vor der Infusion erhalten haben oder planen, ein solches Regime innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase zu erhalten 11. Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 14 Tagen nach der Infusion die Einnahme von Arzneimitteln planen, die zur Verringerung der gastrointestinalen Peristaltik angewendet werden, wie z. B. Loperamid (ImodiumTM) oder Diphenoxylat-Hydrochlorid/Atropin-Sulfat (LomotilTM). Patienten, die zum Beginn der Diarrhö bereits Opioid-Arzneimittel erhalten hatten, können in die Studie eingeschlossen werden, wenn davon auszugehen ist, dass ihre Dosierung im Verlauf der Studie stabil bleibt oder abnimmt bzw. abgesetzt wird 12. Patienten, die im Zeitraum von Abschluss der Infusion bis zum Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase die Einnahme von probiotischem <i>Saccharomyces boulardii</i>, die Anwendung einer Stuhltransplantation oder irgendeiner anderen Therapie planen, die nachweislich die CDI-Rekurrenz verringert (alle diese Therapien waren erlaubt, sobald eine Rekurrenz nach Abschluss der Studientherapie / der Standardantibiotika-Therapie aufgetreten war). 13. Patienten haben eine andere experimentelle Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Infusion erhalten oder planen die Teilnahme an einer anderen Studie mit einer experimentellen Studienmedikation bzw. nehmen bereits an einer solchen Studie teil 14. Patienten, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie innerhalb der nächsten 72 Stunden versterben werden 15. Patienten mit irgendeiner anderen Verfassung, die nach Auffassung des Prüfarztes die Sicherheit oder die Rechte des teilnehmenden Patienten gefährden könnte, es unwahrscheinlich erscheinen lässt, dass der Patient die Studie beendet, oder die Resultate der Studie verzerren könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 200 Studienzentren durchgeführt: USA (47), Japan (35), Südkorea (15), Polen (14), Frankreich (11), Türkei (10), Argentinien (9), Tschechische Republik (8), Spanien (8), Taiwan (8), Deutschland (7), Russland (7), Kanada (6), Schweden (6), Finnland (5), Israel (3) und Schweiz (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsgruppe</u> Bezlotoxumab</p> <p><u>Darreichungsform</u> 10 mg/kg KG Bezlotoxumab in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u> Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie</p> <p><u>Behandlungsgruppe</u> Bezlotoxumab + Actoxumab</p> <p><u>Darreichungsform</u> 10 mg/kg KG Bezlotoxumab und 10 mg/kg KG Actoxumab in 0,9% Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u> Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie</p> <p><u>Behandlungsgruppe</u> Placebo</p> <p><u>Darreichungsform</u> 0,9% Natriumchlorid-Lösung</p> <p><u>Anwendung</u> Einmalige i. v. Infusion an Tag 1 der Studie</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit globaler Heilung der CDI bis Woche 12 • Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI bis Woche 12 (beschränkt auf Patienten mit klinischer Heilung der initialen CDI-Episode) <p><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit klinischer Heilung • Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der Diarrhö bis Woche 12 <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit UE bis Woche 4 • Anteil der Patienten mit therapiebedingtem UE bis Woche 4 • Anteil der Patienten mit SUE bis Woche 12 • Anteil der Patienten therapiebedingtem SUE bis Woche 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UEs bis Woche 4 • Anteil der Patienten mit UE mit Todesfolge bis Woche 12 <p>Bei einer Subpopulation von ca. 300 Patienten wurden in einer Extensionsphase zusätzliche Daten zu Wiederauftreten der CDI (damit auch zu Wiederauftreten der Diarrhö), SUEs und Todesfällen bis Monat 12 erhoben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung epidemischer CD-Stämme aus der Liste von Ribotypen wurde im Vergleich zur Version im Studienprotokoll geändert. Die gegenwärtige Festlegung epidemischer CD-Stämme ist bei mehr als 4% der gepoolten Studienpopulation der Studien MODIFY I und II erfüllt. • Nach dem ursprünglichen Analyseplan sollten ungeformte Stuhlgänge während der Baseline-CDI-Episode in Form deskriptiver Statistiken einschließlich Median dargestellt werden. Aufgrund der höher als erwarteten Rate an Patienten ohne Durchfall ab Tag 2 wurde der Median ungeformter Stuhlgänge als weniger informativ als ursprünglich erwartet angesehen (der Median ungeformter Stuhlgänge betrug entweder 0 oder 1 für alle Tage und in allen Behandlungsgruppen). Aufgrund dessen wurde die geplante grafische Darstellung des Medians ungeformter Stuhlgänge nicht produziert. • Nach dem ursprünglichen Analysenplan sollte der Anteil der Patienten, deren Körpertemperatur zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung erhöht war ($\geq 38,4^{\circ}\text{C}$) und anschließend unter $38,4^{\circ}\text{C}$ sank, für die Tage 4 und 11 dargestellt werden. Aufgrund der geringen Anzahl Patienten mit erhöhter Körpertemperatur ($n=7$) wurde die geplante Analyse aber nicht durchgeführt. • Alle Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, hatten diese bereits vor Erstellung dieses Studienberichts beendet bzw. hatten die Extensionsphase vorzeitig abgebrochen. Die Ergebnisse der Extensionsphase wurden daher in diesem und nicht in einem eigenständigen Studienbericht zusammengefasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie hatte eine geplante Studiengröße von 1.200 Patienten, die im Verhältnis 1:1:1 auf einen von drei Behandlungsrmen randomisiert werden sollten (Bezlotoxumab, Bezlotoxumab + Actoxumab, Placebo).</p> <p>Die nachfolgende Fallzahlbestimmung basiert auf einem Zwei-Gruppen-Chi-Quadrat-Test zum Vergleich unabhängiger Anteile. Annahmen zur Inzidenz des Wiederauftretens der CDI für Patienten unter Bezlotoxumab + Actoxumab wurden aus vorherigen Resultaten einer Phase-II-Studie mit Bezlotoxumab + Actoxumab abgeleitet. In dieser Studie wurde bei 7% (7/101) der Patienten unter Bezlotoxumab + Actoxumab ein Wiederauftreten der CDI beobachtet. Die Inzidenz des Wiederauftretens der CDI unter Standard-Antibiotikatherapie wurde mit 20 bis 25% geschätzt. Diese Annahme beruht (1) auf den Ergebnissen der zuvor genannten Phase-II-Studie, in der 25% (25/99) der Patienten unter Standard-Antibiotikatherapie ein Wiederauftreten der CDI hatten, (2) auf kürzlich berichteten gepoolten Resultaten der Vancomycin- und Fidaxomicin-Arme aus zwei Phase-III-Fidaxomicin-Studien (26% und 14,3%, ausgehend von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase) und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																
		<p>(3) auf Annahmen/Beschränkungen bezüglich der Prävalenz des Fidaxomicin-Gebrauchs in der Studie (wobei 0 % Gebrauch einer 25 %igen Rekurrenzrate im Placebo-/Standard-Antibiotikatherapie-Arm entsprach, während eine 20 %ige Rekurrenzrate bei einer Fidaxomicin-Prävalenz von 15 % erwartet wurde.</p> <p><u>Primärer Endpunkt – Wiederauftreten der CDI</u></p> <p>Es wurde davon ausgegangen, dass für die Analyse dieses Endpunkts 400 Patienten zur Verfügung stehen. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen mit monoklonalem Antikörper und Placebo wurden auf einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025 durchgeführt. Dies ermöglicht eine Power von etwa 95 % zur Detektion der folgenden Unterschiede bezüglich der Inzidenz des Wiederauftretens der CDI zwischen monoklonaler Antikörpertherapie (π_1) und Placebo (π_2):</p> <table border="1" data-bbox="616 734 1385 927"> <thead> <tr> <th>π_1</th> <th>π_2</th> <th>Unterschied</th> <th>Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,08</td> <td>0,163</td> <td>0,083</td> <td>95 %</td> </tr> <tr> <td>0,09</td> <td>0,176</td> <td>0,086</td> <td>95 %</td> </tr> <tr> <td>0,10</td> <td>0,189</td> <td>0,089</td> <td>95 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Sekundärer Endpunkt – Globale Heilung</u></p> <p>Es wurde davon ausgegangen, dass für die Analyse dieses Endpunkts 400 Patienten zur Verfügung stehen. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen mit monoklonalem Antikörper und Placebo wurden auf einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025 durchgeführt. Dies ermöglicht eine Power von etwa 95 % zur Detektion eines Unterschieds von 10 %-P. im Anteil der Patienten, die eine globale Heilung erreichen (80 % für die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern vs. 70 % für Placebo).</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt – Wiederauftreten der CDI in der Subpopulation der Patienten mit klinischer Heilung</u></p> <p>Es wurde davon ausgegangen, dass 85 bis 90 % aller randomisierten Patienten unabhängig von ihrer Behandlungsgruppe eine klinische Heilung der initialen CDI-Episode erreichen. Die nachfolgende Fallzahlberechnung basiert auf einer Anzahl von 350 Patienten je Behandlungsgruppe für die Subpopulation aller randomisierten Patienten, die eine klinische Heilung erreichen. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen mit monoklonalem Antikörper und Placebo wurden auf einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025 durchgeführt. Dies ermöglicht eine Power von etwa 95 % zur Detektion der folgenden Unterschiede bezüglich der Inzidenz des Wiederauftretens der CDI zwischen monoklonaler Antikörpertherapie (π_1) und Placebo (π_2):</p> <table border="1" data-bbox="616 1756 1385 1948"> <thead> <tr> <th>π_1</th> <th>π_2</th> <th>Unterschied</th> <th>Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,08</td> <td>0,172</td> <td>0,092</td> <td>95 %</td> </tr> <tr> <td>0,09</td> <td>0,185</td> <td>0,095</td> <td>95 %</td> </tr> <tr> <td>0,10</td> <td>0,197</td> <td>0,097</td> <td>95 %</td> </tr> </tbody> </table>	π_1	π_2	Unterschied	Power	0,08	0,163	0,083	95 %	0,09	0,176	0,086	95 %	0,10	0,189	0,089	95 %	π_1	π_2	Unterschied	Power	0,08	0,172	0,092	95 %	0,09	0,185	0,095	95 %	0,10	0,197	0,097	95 %
π_1	π_2	Unterschied	Power																															
0,08	0,163	0,083	95 %																															
0,09	0,176	0,086	95 %																															
0,10	0,189	0,089	95 %																															
π_1	π_2	Unterschied	Power																															
0,08	0,172	0,092	95 %																															
0,09	0,185	0,095	95 %																															
0,10	0,197	0,097	95 %																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde im Rahmen dieser Studie keine Interimsanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein Interactive-Voice-Response-System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung wurde entsprechend der Standard-Antibiotikatherapie und dem Hospitalisierungsstatus des Patienten zum Zeitpunkt Randomisierung nach den folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Standard-Antibiotikatherapie (orale Anwendung): Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin • Hospitalisierungsstatus: stationär oder ambulant Nach Protokoll sollten mindestens 20 % der gesamten Studienpopulation dem Vancomycin-Stratum angehören.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IVRS ordnete dem Patienten automatisch eine Computer-generierte Randomisierungs-/Zuteilungsnummer zu, die dem IVRS-Dienstleister durch den Sponsor zur Verfügung gestellt wurde. Die Randomisierungs-/Zuteilungsnummer blieb über den gesamten Studienverlauf unverändert und wurde verwendet, um den Patienten bei jeder Prozedur zu identifizieren, die nach der Randomisierung durchgeführt wurde. Je Patient konnte nicht mehr als eine Randomisierungs-/Zuteilungsnummer vergeben werden. Nur ausgewiesenes Personal hatte Zugang zum IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte wurden dazu angehalten, die Patienten so früh wie möglich nach Beginn der Standard-Antibiotikatherapie (einschließlich des Tags selbst, an dem die Standard-Antibiotikatherapie begonnen wurde) in die Studie aufzunehmen. Sobald eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorlag, Angaben zur medizinischen Vorgeschichte des Patienten erfasst, die Selektionskriterien erfüllt und entsprechende biologische Proben gesammelt waren, konnte dem Patienten mithilfe des IVRS eine Randomisierungs-/Zuteilungsnummer zugeordnet werden. Die Randomisierung der Patienten in die einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte wie in Punkt 9 beschrieben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der (a) Patienten, (b) Prüfarzte, (c) Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.</p> <p>In jedem Studienzentrum war ein nicht verblindeter Apotheker für die Herstellung der Infusionslösungen einschließlich der Verwaltung der Vials mit monoklonalem Antikörper entsprechend den im Apotheken-Ordner festgelegten Richtlinien zuständig. Der nicht verblindete Apotheker war in die Begutachtung der Patienten in keinem Fall involviert. Sämtliche Studienmitarbeiter, die mit der Selektion von Patienten oder der Bewertung von Sicherheits- oder Wirksamkeitsdaten nach der Infusion beauftragt waren – einschließlich der Studienkoordinatoren, der Prüfärzte oder Subprüfärzte –, hatten keinen Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten oder der Herstellung der Infusionslösung. Aufgrund leichter Unterschiede im Erscheinungsbild zwischen den Lösungen mit monoklonalen Antikörper und normaler Kochsalzlösung (Placebo-Gruppe) wurden alle Infusionsbeutel mit einer blickdichten Hülle versehen, um sicherzustellen, dass Studienmitarbeiter und Patienten weiterhin gegenüber den Behandlungslösungen verblindet blieben. Der Infusionsschlauch, durch den die Infusion appliziert wurde, musste nicht verblindet werden, da der Unterschied zwischen den Behandlungslösungen innerhalb der Schläuche nicht sichtbar war.</p> <p>Im Fall eines medizinischen Notfalls, der die Entblindung der Behandlungsgruppe eines Patienten notwendig machte (beispielsweise wenn die genaue Kenntnis der Behandlungsgruppe für die Behandlung eines SUE notwendig war), hatte der Prüfarzt die Möglichkeit, über das IVRS oder das Notfall-Entblindungs-Zentrum die Gruppenzugehörigkeit des Patienten in Erfahrung zu bringen.</p> <p>Wie bereits unter Punkt 7b aufgeführt, war keine Interimsanalyse für diese Studie geplant. Jedoch war im Protokoll der Studie MODIFY II festgelegt, dass das DMC zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in MODIFY I auch ein nicht verblindetes Review der Sicherheitsdaten aus MODIFY II anfordern konnte, sofern während der nicht verblindeten Analyse von MODIFY I ein Sicherheitssignal beobachtet wurde. Das DMC begutachtete nicht verblindete Daten zu Todesfällen und SUEs aus MODIFY II während des Meetings am 18.10.2013, da in MODIFY I ein Sicherheitssignal in der Actoxumab-Gruppe beobachtet wurde. Da die Studie MODIFY II keine Actoxumab-Gruppe beinhaltete, wurden aufgrund dessen keine Änderungen am Studiendesign der Studie vorgenommen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe 11a
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Die Angaben im Folgenden beziehen sich auf die im Studienbericht verwendete statistische Methodik. Statistische Methoden, die zur Berechnung von Post-hoc-Analysen verwendet wurden, sind bei den entsprechenden Endpunkten beschrieben.</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studie hatte nur einen primären Endpunkt – Wiederauftreten der CDI –, der für zwei Vergleiche zwischen den Behandlungen angewendet wurde (Bezlotoxumab vs. Placebo bzw. Bezlotoxumab + Actoxumab vs. Placebo). Es wurde daher ein sequenzieller Testansatz verfolgt, um die Wahrscheinlichkeit einer falschen Annahme der Überlegenheit einer der beiden Interventionsgruppen zum Niveau 0,025 zu kontrollieren. Zuerst wurde die Behandlungsgruppe mit kombinierter Antikörperbehandlung (Bezlotoxumab + Actoxumab) gegenüber Placebo zu einem Grenzwert des p-Werts von 0,025 (einseitig) getestet. Bei einem p-Wert >0,025 wäre der Vergleich von Bezlotoxumab + Actoxumab mit Placebo als statistisch nicht signifikant angesehen worden und die sequenzielle Testung wäre beendet worden. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen Bezlotoxumab + Actoxumab und Placebo, sollte anschließend ein Test auf Überlegenheit zwischen Bezlotoxumab und Placebo durchgeführt werden. Eine detaillierte Beschreibung der sequenziellen Testung findet sich in Abschnitt 3.5.6 des Studienprotokolls.</p> <p>Für alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden ebenfalls nominelle p-Werte berechnet. Diese dienen zur Einschätzung der Stärke der Assoziation zwischen Endpunkt und Behandlungseffekt und nicht als formaler Test von Hypothesen. Sofern im Studienbericht nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Tests mit $\alpha=0,025$ (einseitig) durchgeführt.</p> <p>Die Methode von Miettinen und Nurminen für stratifizierte Daten wurde verwendet, um Gruppenvergleiche bei binären Endpunkten zu berechnen. Die hierfür verwendeten Strata waren die gleichen, die auch für die Randomisierung verwendet wurden: Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (stationär vs. ambulant). Für den Anteil der Patienten mit Wiederauftreten der CDI und den Anteil der Patienten mit globaler Heilung wurde eine Sensitivitätsanalyse mit der Methode von Miettinen und Nurminen ohne Adjustierung für die beiden Strata durchgeführt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen präsentiert, in denen Patienten 1) mit fehlenden Informationen zum Wiederauftreten der CDI und 2) ohne Post-Randomisierungs-Informationen zu Endpunkten nach Infusion der Studienmedikation als Nicht-Responder gewertet wurden. Zur Berechnung der Konfidenzintervalle für Subgruppen wurde ebenfalls die Methode nach Miettinen und Nurminen ohne Adjustierung für die beiden Strata verwendet.</p> <p>Weiterhin wurde mit der Methode nach Miettinen und Nurminen eine Sensitivitätsanalyse zum Vergleich der Rezidivraten zwischen den Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Neigung (Propensity) zum Erreichen der klinischen Heilung, durchgeführt. Die Neigung zur klinischen Heilung wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells bestimmt, das die Wahrscheinlichkeit der klinischen Heilung anhand wichtiger Baseline-Faktoren aller Patienten in der FAS-Population bestimmt. Es wurden sowohl univariate als auch multivariate logistische Regressionsmodelle angewendet, um den prädiktiven Wert der Baseline-Variablen für den Endpunkt „Klinische Heilung“ zu bestimmen. Folgende Baseline-Variablen wurden untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Gewicht (≤70 kg vs. >70 kg) • Region (Nordamerika vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsstatus (stationär vs. ambulant) • Initiale Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) • CDI-Vorgeschichte innerhalb der vergangenen 6 Monate (ja vs. nein) • Stamm 027 (ja vs. nein) • Epidemischer Stamm (ja vs. nein) • Klinisch schwere CDI (ja, Zar-Score ≥ 2 vs. nein, Zar-Score < 2) • Immunsupprimiert (ja vs. nein) • Leberstörung (ja vs. nein) • Nierenstörung (ja, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl vs. nein, Serumkreatinin $< 1,5$ mg/dl) • Charlson-Score (< 3 vs. ≥ 3) • Albumin (≤ 35 mg/l vs. > 35 mg/l) • Endogener B-Antikörper ($\leq 1:1.000$ vs. $1:5.000$ vs. $\geq 1:25.000$) • Endogener A-Antikörper ($\leq 1:1.000$ vs. $1:5.000$ vs. $\geq 1:25.000$) • Anzahl protokolldefinierter CDI-Risikofaktoren (keiner vs. ≥ 1) <p>Es wurde ein schrittweiser Selektionsprozess zum Hinzufügen und Entfernen der genannten Faktoren in bzw. aus dem multivariaten Regressionsmodell angewendet. Der Grenzwert für die Signifikanz, zu dem eine Variable in das Regressionsmodell eingefügt bzw. beibehalten wurde, betrug 0,2.</p> <p>Die nicht parametrische Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zum Wiederauftreten der CDI für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Behandlungsunterschiede bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten der CDI wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rang-Tests analysiert (die verwendeten Strata waren die gleichen wie zuvor beschrieben). Start-Datum der CDI-Rekurrenz war der erste Tag der neuen Diarrhö-Episode. Patienten, für die keine Nachbeobachtungsdaten vor Wiederauftreten der CDI vorlagen, wurden zum Tag der letzten vollständigen Stuhlaufzeichnung rechtszensiert. Patienten, die die 12-wöchige Studienphase ohne dokumentierte CDI-Rekurrenz beendeten, wurden ebenfalls zum Tag der letzten vollständigen Stuhlaufzeichnung rechtszensiert. Patienten, die keine klinische Heilung der initialen CDI-Episode erreichten, wurden zum Tag der Infusion der Studienmedikation rechtszensiert (Tag 1).</p> <p>Die nicht parametrische Kaplan-Meier-Methode wurde ebenfalls verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zur klinischen Heilung der initialen Episode zwischen den Behandlungsgruppen zu bestimmen. Behandlungsunterschiede bezüglich der Zeit bis zur klinischen Heilung der initialen Episode wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rang-Tests analysiert. Das Start-Datum der klinischen Heilung der initialen CDI-Episode war der erste von zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit ≤ 2 ungeformten Stuhlgängen. Patienten, die das Ende ihres Standard-Antibiotikatherapie-Fensters (≤ 16 Kalendertage) ohne klinische Heilung der initialen CDI-Episode erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Anwendung der Standard-Antibiotikatherapie rechtszensiert. Patienten, für die vor klinischer Heilung der initialen CDI-Episode keine Nachbeobachtungsdaten vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Stuhlaufzeichnung innerhalb des Standard-Antibiotikatherapie-Fensters rechtszensiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nähere Angaben zur statistischen Analyse der Wirksamkeitsdaten sind zudem in Abschnitt 3.5.5.1 des Studienprotokolls beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Im Studienbericht wurde definiert, dass für die Endpunkte „Wiederauftreten der CDI“ und „Globale Heilung“ die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt werden sollen (Voraussetzung: mindestens 25 Patienten in jeder Subgruppe in jedem Behandlungsarm):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsstatus (Stratifizierungsfaktor) • Standard-Antibiotikatherapie (Stratifizierungsfaktor) • CD-Stamm zum Zeitpunkt des Studieneintritts (Ribotyp 027 ja vs. Ribotyp 027 nein) • Epidemischer CD-Stamm zum Zeitpunkt des Studieneintritts (einer der folgenden: 027, 014, 002, 001, 106 oder 020 vs. keiner der genannten) • Hypervirulenter CD-Stamm zum Zeitpunkt des Studieneintritts (einer der folgenden: 027, 078, 244 vs. keiner der genannten) • Vorgeschichte der CDI (CDI-Episode innerhalb der vergangenen 6 Monate vor Einschluss vs. keine CDI-Episode) • Alter zum Zeitpunkt des Studieneintritts (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Schwere der CDI zum Zeitpunkt des Studieneintritts (klinisch schwer [Zar-Score ≥2] vs. klinisch nicht schwer [Zar-Score <2]) • Region (US vs. Ex-US) <p>Immunsupprimiert zum Zeitpunkt des Studieneintritts (ja vs. nein)</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.	Siehe Abbildung 4-37
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-37
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den	Erster Patient, erste Untersuchung: 09.02.2012

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Letzter Patient, letzte Untersuchung: 12.03.2015 (Hauptstudie) Letzter Patient, letzte Untersuchung: 22.05.2015 (Extensionsstudie)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

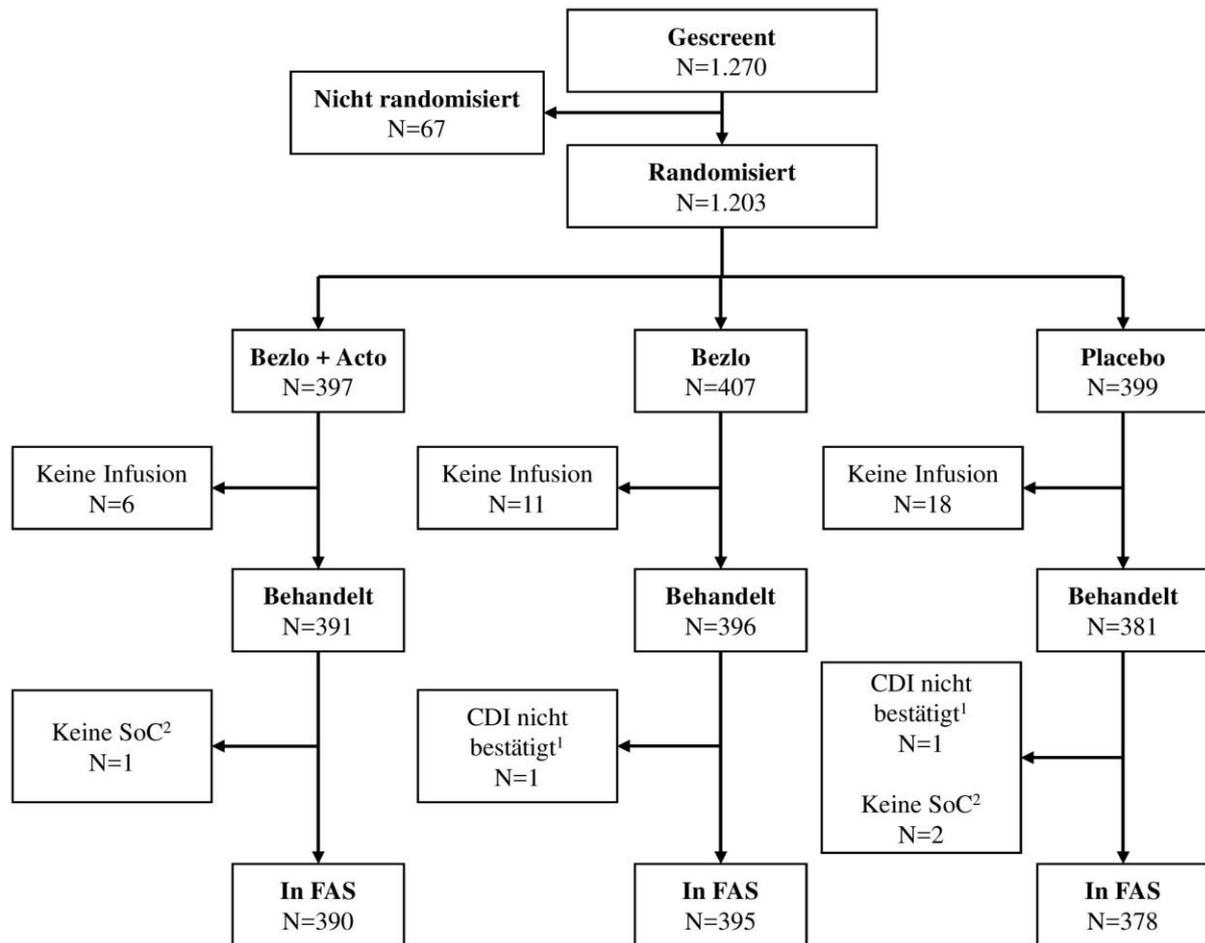


Abbildung 4-37: Patientenfluss in MODIFY II

¹⁾ Bei Patienten mit „CDI nicht bestätigt“ lag kein positiver Labortest auf toxische CDI vor.

²⁾ Patienten mit „Keine SoC“ hatten keine protokolldefinierte Standard-Antibiotikatherapie innerhalb des 1-Tages-Fensters nach der Infusion erhalten. Acto: Actoxumab, Bezlo: Bezlotoxumab, CDI: Clostridium difficile Infektion, FAS: Full Analysis Set, SoC: Standard-Antibiotikatherapie (standard of care)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MODIFY I

Studie: MODIFY I**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschließlich Appendices [35]	A
Registereintrag EU-CTR [26]	B
Registereintrag clinicaltrials.gov [19]	C
Registereintrag WHO ICTRP [27]	D
Registereintrag PharmNet.Bund [29]	E
Publikation Wilcox et al. 2017 [36]	F
Publikation Prabhu et al. 2017 [37]	G
Publikation Prabhu et al. 2018 [38]	H
Zusatzanalyse Unerwünschte Ereignisse (MODIFY I) [57]	I
Zusatzanalyse Subgruppen (MODIFY I) [45]	J
Zusatzanalyse Unerwünschte Ereignisse (IPD-Meta-Analyse) [52]	K
Zusatzanalyse Subgruppen (IPD-Meta-Analyse) [23]	L

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfer, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfer, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur

Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in MODIFY I adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei MODIFY I handelt es sich um eine doppelblinde Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotenzial in der dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit

der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Wiederauftreten der CDI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Wiederauftreten der Diarrhö**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Globale Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Klinische Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schmerz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende

Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Fieber (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgespräches mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Erhöhte Körpertemperatur**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Hospitalisierungen (ambulant)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.
Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Hospitalisierungen (stationär)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.
Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfer, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MODIFY II

Studie: MODIFY II**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschließlich Appendices [39]	A
Registereintrag EU-CTR [31]	B
Registereintrag clinicaltrials.gov [30]	C
Registereintrag WHO ICTRP [32]	D
Registereintrag PharmNet.Bund [34]	E
Publikation Wilcox et al. 2017 [36]	F
Publikation Prabhu et al. 2017 [37]	G
Publikation Prabhu et al. 2018 [38]	H
Publikation Mikamo et al. 2018 [40]	I
Zusatzanalyse Unerwünschte Ereignisse (MODIFY II) [58]	J
Zusatzanalyse Subgruppen (MODIFY II) [46]	K
Zusatzanalyse Unerwünschte Ereignisse (IPD-Meta-Analyse) [52]	L
Zusatzanalyse Subgruppen (IPD-Meta-Analyse) [23]	M
Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschließlich Appendices [39]	A
Registereintrag EU-CTR [31]	B
Registereintrag clinicaltrials.gov [30]	C
Registereintrag WHO ICTRP [32]	D
Registereintrag PharmNet.Bund [34]	E
Publikation Wilcox et al. 2017 [36]	F
Zusatzanalyse Unerwünschte Ereignisse (MODIFY II) [58]	G
Zusatzanalyse Subgruppen (MODIFY II) [46]	H
Zusatzanalyse Unerwünschte Ereignisse (IPD-Meta-Analyse) [52]	I
Zusatzanalyse Subgruppen (IPD-Meta-Analyse) [23]	J

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in MODIFY II adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei MODIFY II handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Das Verzerrungspotenzial in der dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende

Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Wiederauftreten der CDI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfer, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Wiederauftreten der Diarrhö**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfer, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Globale Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Klinische Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schmerz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven

Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Fieber (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfer, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Erhöhte Körpertemperatur**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Hospitalisierungen (ambulant)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.
Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Hospitalisierungen (stationär)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.
Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden.

Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.
Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgesprächs zu Bezlotoxumab und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Ein separates, nicht verblindetes medizinisches Monitoring-Team des Sponsors hatte Zugang zur Gruppenzugehörigkeit der Patienten und war zuständig dafür, dass alle Dosen der aktiven Therapie entsprechend dem Gewicht der Patienten und ihrer Gruppenzugehörigkeit berechnet wurden. Es wurden sämtliche notwendigen Vorkehrungen getroffen, damit Infusion der aktiven Studienmedikation und Placeboinfusion nicht unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
