

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Bezlotoxumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. August 2017
von 10:00 Uhr bis 11:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Brüderl
Frau Escher
Frau Rettelbach
Herr Weißflog

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

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

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

Frau PD Dr. Vehreschild

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

Bei einer Clostridium difficile Infektion, abgekürzt CDI, überwuchern die sonst eigentlich harmlosen Clostridien die normale Darmflora; sie stoßen also in eine Lücke vor. Krankheitsauslösend – das ist vielleicht nicht allgemein bekannt – wirken dabei die von den Clostridien gebildeten Toxine, die die Darmwand empfindlich schädigen können. Die Folge ist eine Entzündung des Darms mit massiv wässrigen Durchfällen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Fieber. Schwere Krankheitsverläufe können zu Darmverschluss, akuter Erweiterung des Dickdarms oder sogar zu Blutvergiftungen führen. Zum

Krankheitsbild können vielleicht die Kliniker im Anschluss noch besser Auskunft geben. Im aktuellen Versorgungsalltag wird gegen eine symptomatische CDI eine Antibiotikatherapie aus Metromidazol, Vancomezin oder Fidaxomicin eingeleitet. Danach gibt es aber ein Zeitfenster, in dem der Patient ein erhöhtes Risiko hat, erneut eine CDI zu erleiden, da Clostridium difficile Spuren wieder auskeimen und diese Zellen erneut Toxine bilden können. Man spricht dann von einer Rekurrenz. Außerdem erhöhen Faktoren wie höheres Alter und ein geschwächtes Immunsystem des Patienten das Risiko einer CDI-Rekurrenz erheblich. Insofern besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf für einen vorbeugenden Ansatz.

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

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

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

Zusammenfassend sind für das Verfahren aus unserer Sicht folgende Aspekte von besonderer Bedeutung: Für die Entscheidungsfindung des G-BA haben wir zwei kontrollierte Phase-III-Studien mit fast 2.800 eingeschlossenen Patienten gegen die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie vorgelegt. In diesen Studien zeigte sich, dass unter Bezlotoxumab das Risiko des Wiederauftretens einer CDI erheblich sinkt. Das heißt konkret, dass jeder vierte oder fünfte Patient, der bereits eine CDI erlitten hat, besser vor einem Wiederauftreten geschützt ist als unter Placebo. Gerade für Hochrisikopatienten ist das höchst relevant; denn jede Rekurrenz kann mit schweren Krankheitsverläufen, Wiederaufnahme ins Krankenhaus und einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einhergehen. Entsprechend der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung ergibt sich somit der Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Verringerung der Krankheitslast bzw. der Verbesserung des Gesundheitszustandes. In der Gesamtschau leiten wir für Bezlotoxumab durch diese nachhaltigen und bisher nicht erreichten Vorteile für Patienten mit einer rekurrenten Clostridium difficile Infektion einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Heckemann: Wir haben eigentlich zwei Fragen. Die eine ist – es wird ja immer parallel mit einer Antibiotikatherapie gegeben –: Ist denn der Verlauf dann planbar, wenn das Medikament, also Zinplava dazugegeben wird, weil ja das Toxin eigentlich das ist, was die Probleme macht, also ist der Verlauf länger oder eben kürzer? Die zweite Frage ist: Nicht jede Antibiotikatherapie ist ja weiter erfolgreich, auch wenn die Bakterien, also CDI dann nicht weg sind nach der Behandlung, aber müsste man jetzt nun eine Reduktion feststellen können, und ist es denn in den Fällen, in denen die Antibioti-

kabehandlung nicht erfolgreich war, möglich, sie zu differenzieren? Haben Sie da Unterschiede festgestellt, ob dann trotz einer nicht erfolgreichen Antibiotikatherapie trotzdem Zinplava eine Wirkung hatte?

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Escher.

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

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

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

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

Frau Dr. Wieseler: Wir haben uns in der Dossierbewertung auch intensiv mit der Frage auseinandergesetzt, welcher Endpunkt zu betrachten ist, und haben uns dafür entschieden, dass wir sowohl das Wiederauftreten der CDI als auch die globale Heilung zusammen betrachten möchten; das hatte verschiedene Gründe. Zum einen ist es so, dass der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ ja nicht nur von uns, sondern auch von den Zulassungsbehörden kritisch diskutiert wird, weil der Einfluss tatsächlich der Therapie der Primärinfektion auf diesen Endpunkt nicht abschließend einzuschätzen ist. Also, ich sage einmal, ein pathophysiologisches Bild davon, was diese Wirkstoffe rein theoretisch tun, ist das eine, das andere ist: Was passiert tatsächlich im Patienten und was ist das Ergebnis für den Pa-

tienten? Wie gesagt, nicht nur wir haben diesen Endpunkt alleine kritisch gesehen, sondern auch die Zulassungsbehörden aus verschiedenen Gründen. Für die globale Heilung spricht aus unserer Sicht darüber hinaus, dass das eigentlich der Endpunkt ist, der für den Patienten wichtig ist. Der Patient möchte nach der Behandlung der Primärinfektion kein Wiederauftreten der Diarrhö mit oder ohne Clostridium haben, also auch die Fälle, die kein Wiederauftreten der Diarrhö nach der Behandlung haben, sind wichtig für den Patienten; aber die sind in dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ nach Wiederauftreten der Diarrhö nicht enthalten. Also, wir denken deshalb, dass dieser Endpunkt das patientenrelevante Ergebnis für den Patienten abbildet und dass wir ihn zusätzlich heranziehen sollten, um den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI nach Diarrhö-Wiederauftreten“ gemeinsam zu bewerten; einfach, weil dieser Endpunkt aus verschiedenen Gründen, die in unserem Bericht und auch in den Zulassungsdokumenten diskutiert werden, mit einer Unsicherheit behaftet ist.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brüderl.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brüderl.

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

Frau Dr. Wieseler: Dann sind wir uns, glaube ich, gar nicht so uneinig. Wir sehen lediglich die Notwendigkeit, einen Endpunkt, den Sie ja auch als relevant betrachten, zusätzlich heranzuziehen, weil wir den primären Endpunkt mit den Unsicherheiten behaftet sehen, die, wie gesagt, nicht nur wir, sondern auch die Zulassungsbehörden beschrieben haben. Auch aus Patientensicht sind genau die Fälle, wo es überhaupt nicht zum Wiederauftreten der Diarrhö kommt, sicherlich relevant.

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

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

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

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage, die geht jetzt auf das Rekurrenzzisiko ein. Sie haben ja Faktoren benannt zum hohen Rekurrenzzisiko. Vielleicht könnten Sie darauf noch einmal eingehen, woher Sie diese Faktoren jetzt haben. Da wären sicherlich auch noch andere zumindest diskutabel gewesen wie Niereninsuffizienz oder Immunschwäche, dann wie sich das hohe Rekurrenzzisiko abgrenzt vom vielleicht mittleren Rekurrenzzisiko, und dann wäre auch noch die Frage mit den hypervirulenten Stämmen. Das ist ja einer dieser Faktoren, die hatte ich jetzt nicht gefunden; das ist jetzt ein anderes Thema, aber bei den Patientenzahlen nehmen Sie die hypervirulenten Stämme nicht mit hinein als

Kriterium, aber, wie gesagt, die habe ich jetzt nicht gefunden. Vielleicht könnten Sie das noch kurz erläutern. Ach so, und dann noch ganz kurz das Alter, das war ja älter als 65 Jahre. Ich fand es jetzt erstaunlich, wenn ich beim RKI gelesen habe, dass in Deutschland die Patienten Ende 70 sind. Dann habe ich da doch eine Diskrepanz. Vielleicht können Sie mir das bitte erläutern.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Escher.

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

Frau Dr. Grell: Das ist so nicht korrekt, wie Sie es hier schildern. Das Risiko ist immer definiert innerhalb von zwei Monaten; Sie machen plötzlich sechs Monate daraus. Das erklärt natürlich auch, dass

sie über sechs Monate nachher ein ganz anderes Risiko haben, das sieht man ja hier im Placebo-Arm. Die hypervirulenten Stämme werden in den Leitlinien zum Teil diskutiert, aber nirgendwo als Risikofaktor genommen, zumindest für Deutschland, und auch sehr schön einer der Stellungnehmer hatte ja hier die Arbeit von Lübbers noch einmal eingereicht, demnach tritt also die schwere CDI ab 79 Jahren auf. Also müssen wir sagen: 65 scheint für Deutschland zumindest kein Risiko zu sein, auch wenn in allen Leitlinien 65 als der Cut gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brüderl.

Frau Brüderl (MSD): Ihre Frage, glaube ich, zielt darauf ab, wie man jetzt zu der Definition zu den Risikofaktoren gekommen ist. Das hat sich einfach in der EMA-Diskussion anhand der Studien ergeben. Also, das waren ja geplante Subgruppenanalysen in den Studien, und die hat man herangezogen. Es gibt sicherlich auch noch andere Risikofaktoren, wie Sie sie auch angesprochen haben. Man hat jetzt einfach das genommen, wofür man Zahlen hat, was man kennt, und so hat es auch Eingang in die Fachinformation gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

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

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

Frau Dr. Müller: Nicht zu diesem Themenkomplex.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Escher.

Frau Escher (MSD): Laut der aktuellen deutschen Leitlinie der PEG update 2018 wird das Absetzen einer auslösenden Antibiotikatherapie nur noch mit C empfohlen. Das Absetzen des verantwortlichen Antibiotikums ist außerdem aufgrund der Schwere der Grunderkrankung oft ja auch nicht möglich. In

der Post-hoc-Analyse wurde auch gezeigt, dass der positive Effekt durch Bezlotoxumab auch bei begleitender Antibiotikatherapie bestehen bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Grell, der Punkt für uns hier war jetzt ein anderer, warum wir uns in der Stellungnahme auch anders positioniert haben. Der Punkt ist: Jetzt haben wir die CDI-Infektion. Bei welchem Patienten entscheiden wir uns aufgrund von prädiktiven Markern für die Wirksamkeit dieses Präparates für einen Einsatz von diesem Antitoxin? Dann können wir uns, glaube ich, im Moment nur auf die Studiendaten beziehen. Deswegen haben wir den Genotyp nicht reingenommen, weil der in der Subgruppenanalyse, die war festlegt, Stratifikationsmerkmale waren es gewesen, und da kommt kein signifikanter Unterschied heraus. Das ist zwar minus 10,8, das ist ein Unterschied, der ist aber statistisch nicht signifikant, und die Konfidenzintervalle überlappen sich mit 1,0. Deswegen haben wir den Ribotyp nicht reingenommen, nicht, weil das nicht ein sinnvoller prognostischer Marker ist, aber er ist nicht prädiktiv für die Wirksamkeit dieses Präparates, während das Alter – wir können locker diskutieren 70, 79 wäre vielleicht besser – aber prädiktiv ist auf 65 festgelegt worden. Weil jetzt in unserem Bereich Hämatologie/Onkologie fast immer die Immunsuppression als wesentlicher Faktor mit herein kommt, und da können auch zwei oder drei Faktoren hereinkommen. Wir hatten am Anfang gefragt, ob nicht ein Score herauskommen will. Wir haben es auch selbst in unserer Diskussion aufgeworfen. Das wäre aber eine Post-hoc-analyse, und es hätte natürlich methodisch deutliche Schwächen, während wir eigentlich begeistert sind, hier einmal zwei Studien zu haben, die auch noch sehr ähnliche Daten haben. Also deshalb haben wir uns zum jetzigen Zeitpunkt festgelegt: Wir nehmen hier die prädiktive Aussagefähigkeit, und das sind die prästratifizierten Merkmale, und das sind die vier, die wir genannt haben. Dass in der Spätanalyse alles herauskommt, bitte ja; aber dann hätten wir keine wirkliche prädiktive Wertigkeit der Marker. Wenn wir sagen, wir nehmen einmal 79 jetzt als Alter, das wäre anders, als wir sonst vorgehen würden. Deswegen sind wir bei uns jetzt so vorgegangen, und den Ribotyp würden wir jetzt heraushalten, obwohl wir überhaupt nicht leugnen, dass das prognostisch relevant sein könnte; aber nicht in diesen Studien.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rettelbach.

Frau Rettelbach (MSD): Es kann sein, dass das vorher so beantragt wurde, nichtsdestotrotz hat halt aufgrund dieser Studien, MODIFY I und MODIFY II die EMA sich das eben auch angeguckt und uns

deswegen auch die Zulassung wirklich nur für die Patienten gegeben, bei denen diese Risikofaktoren eben spezifiziert waren und man halt eben Bezlotoxumab zur Prävention eben auch gibt und bei diesen Patienten auch einsetzen sollte, weil da die Daten da sind. Das war ja letztlich der Hintergrund, warum die EMA so entschieden hat und uns deswegen auch die Zulassung so erteilt hat, ziemlich genau mit der Angabe dieser Subgruppen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist nicht meine Aufgabe, die Studie zu rechtfertigen. Grundsätzlich schon noch einmal die positiven Merkmale, dass es zwei randomisierte Studien gibt mit sehr hohen Patientenzahlen und für uns im Krankenhausbereich, jetzt auch speziell bei uns, ist jedes Rezidiv eine enorme Belastung für das ganze Haus, das wird auch gesagt. Die Patienten werden isoliert, es ist ein Mist. Wenn wir einen Unterschied von 40 Prozent haben, bei den Rezidiven sind das bis zu 40 Prozent, dann ist das für uns ein hoher Gewinn, auch wenn ich durchaus nachvollziehen kann, dass wünschenswert wäre, die Gruppe noch enger einzugrenzen. Nur haben wir jetzt hier eine randomisierte Studie mit einem deutlich hochsignifikanten Unterschied; das hat für uns klinische Bedeutung, auch so, wie es hier vorliegt.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Vehreschild.

Frau PD Dr. Vehreschild (DGI): Erst einmal zu Ihrer ersten Frage: Persönlich aus meiner klinischen Erfahrung würde ich sagen, es gibt durchaus einen Unterschied zwischen einem multimorbiden älteren Patienten, weil dort auch einfach der Faktor „wiederholte Antibiotikatherapien“ ein größeres Risiko darstellt, das heißt, selbst wenn ich den erfolgreich behandle, hat er eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass er aufgrund seiner Komorbiditäten auch wieder weitere Antibiotika braucht und dann die Erkran-

kung auch wieder erneut ausgelöst wird. Auch aufgrund seines Alters und wahrscheinlich seines Immunsystems sehe ich da ein grundsätzlich höheres Risiko für eine Rekurrenz. Als Kontrast ein anderer Typ Patient, den ich häufig sehe, sind Patienten, die jung sind, zum Beispiel einen zahnmedizinischen Eingriff hatten und denen dort eine Prophylaxe gegeben wurde. Da mache ich mir aber selten Sorgen, dass die jetzt in einer Rekurrenzschleife landen, weil es einfach nicht so wahrscheinlich ist, dass andere destabilisierende Faktoren im weiteren Verlauf wieder dazu kommen; das gibt es aber auch in seltenen Fällen, muss man sagen. – Das zu dem einen Punkt.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

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

Frau Teupen: Schmerz zum Beispiel und Rehospitalisierung.

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

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

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

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

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

(Zuruf von Frau Bickel)

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

(Herr Dr. Heckemann: Hat sich erledigt!)

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

Frau Bickel: Mir ist es immer noch nicht klar, warum Sie als pharmazeutischer Unternehmer diesen Endpunkt „globale Heilung“ eigentlich nicht als relevant in Ihrem Fall ansehen; denn er ist ja definiert. Die Patienten werden eingeschlossen, die ein Ereignis hatten, die als klinische Heilung in dem weite-

ren Verlauf keine erneute Diarrhö hatten sowie Patienten, die zwar keine klinische Heilung hatten, aber im weiteren Verlauf eine erneute Diarrhö aufweisen, die jedoch nicht mit einem positiven Stuhltest auf CDI waren. Mir ist jetzt nicht ganz klar: Also, wenn Sie sagen, „globale Heilung“ ist eigentlich aus Ihrer Sicht für Ihr Anwendungsgebiet nicht relevant, aber dann würden Sie doch sagen, dass das Wiederauftreten der Diarrhö nach einer klinischen Heilung zeigt, dass da das Bezlotoxumab noch keinen Einfluss hat. Das verstehe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rettelbach.

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

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

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

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

Frau Brüderl (MSD): Wir haben uns halt den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ als den primär relevanten angeschaut hier in der Indikation; Bezlotoxumab ist ja zugelassen zur Prävention einer Rezidiv einer CDI, und wir halten den Endpunkt „globale Heilung“ schon für relevant, aber um die Fragestellung, um die es hier geht, konkret zu beantworten, ist halt der Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ für uns der methodisch am saubersten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich frage mich gerade, ob das vielleicht hier ein Scheingefecht ist, aber ob nicht hier eventuell eine Vermischung vorliegt. Weil Sie haben immer gesagt, wir wollen die Wirksamkeit nachweisen von unserem Wirkstoff. Darum geht es ja hier nicht, wir wollen hier – das ist mit der Zulassung ja schon belegt – praktisch für das Anwendungsgebiet für die Patienten, die im Anwendungsgebiet

insgesamt den Zusatznutzen; das ist ein bisschen eine andere Fragestellung. Sie sagen immer: Wir wollen genau wissen, was Bezlotoxumab macht; was macht es? Aber für uns ist wichtig: Was macht es, wenn man es so einsetzt in dem Anwendungsgebiet wie zugelassen für diese Patienten, für die es zugelassen ist? Das ist dann der zweite Diskussionspunkt; vielleicht liegt es daran.

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

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

(Zuruf Frau Müller)

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

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

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das haben wir nie so untersucht. Trotzdem, glaube ich, könnten deutsche Patienten an einer Studie teilgenommen haben, dieses Kriterium hier, was ich eben schon darstellte, ist, dass man die breite Spanne von sechs Monaten genommen hat, das können wir schon für unsere Patienten gut nachvollziehen, dass wir uns nicht auf die kurze Acht-Wochen-Frist beschränkt haben, genau aus diesem Grund. Es ist völlig klar für uns; aber klinisch gibt es natürlich viele andere Gründe für die Diarrhö, aber die, die dann wirklich so kritisch sind, das sind eben diejenigen, die vorher schon eine Clostridium-Infektion gehabt haben und die wir potenziell davon einen deutlichen Teil reduzieren können, dann sehen wir dafür einen Gewinn, einen Mehrwert für uns. Wenn das jetzt mit einem prädiktiven Marker sechs Monate da ist: Ja, gerne eine zweite Studie mit acht Wochen; haben wir aber nicht. Frau Vehreschild, hat das deutlich macht: Es ist ja nun gut verträglich. Trotzdem müssen wir es rechtfertigen, müssen Patienten aufklären über das Präparat, wir müssen ein klares Ziel haben, dass es das Rezidiv verhindert, und wir müssen sagen: Was ist für deine Situation mit Zahlen belegt? Da haben wir nur diesen Marker, und das ist diese Sechs-Monats-Frist. Anders können wir auch nicht vorgehen. So gehen wir aber auch speziell jeweils bei allen ähnlichen Medikamenten vor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Escher.

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

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

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

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

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

Frau Brüderl (MSD): Also, wir haben uns im Dossier die Patienten, die im Krankenhaus waren, angeschaut, und uns dann die Entlass-Diagnose angeschaut und da, wenn eben in dieser Diagnose irgendetwas im Zusammenhang mit der CDI drin stand, dann haben wir die als Event gezählt. Sie haben jetzt in der Nutzenbewertung eben angemerkt, dass Sie die Annäherung über SUE nachvollziehbar finden; deswegen haben wir auch das noch einmal aufgegriffen und so gemacht, dass wir uns die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse angeschaut haben, die zur Hospitalisierung geführt haben und eben da auch diese Begriffe ausgewählt haben, die vermutlich mit einer CDI assoziiert sind. Wir haben auch in unserer Stellungnahme noch versucht, nachvollziehbar zu beschreiben, wie wir auf diese Begriffe kommen, es gibt nämlich unterschiedliche Schreibweisen, einfach, die die Ärzte da eintragen können, und damit wir da alles abdecken können, haben wir diese Wild Cards benutzt, einfach nur Abkürzungen, CDI, CDIF, dass wir einfach diese Begrifflichkeiten alle mit drin haben. Wir haben uns sozusagen bei diesen beiden Analysen von zwei Seiten genähert, einmal die Patienten, die im Krankenhaus waren, ob die eine Entlass-Diagnose etwa im Zusammenhang mit einer CDI hatten und in der Stellungnahme jetzt noch einmal über die SUEs, die zur Hospitalisierung geführt haben, und wir nähern uns von zwei Seiten an und sehen aber das gleiche signifikante Ergebnis.

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

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

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

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

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

Frau Brüderl (MSD): Richtig.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brüderl.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brüderl.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein!

Frau Dr. Müller: Nein, also – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich nehme mit großer Befriedigung zur Kenntnis, dass Sie meine eingewachsenen Zehennägel auch in Ihren Fragegebrauch übernommen haben, Frau Müller, das ist erst einmal gut. Ich habe das jetzt so verstanden, wenn die Erstdiagnose „eingewachsene Zehennägel“ ist, dann wird das hier als Rehospitalisierung nicht gezählt. Sie haben ja eben gesagt: Es gilt die Erstdiagnose und dann hat Frau Wieseler gesagt, das ist dann ein bisschen schwer verwert-

bar; denn möglicherweise wäre ja dann jetzt hier die Rekurrenz und das Wiederauftreten ein entscheidender Faktor, der zu einer Verlängerung der Behandlung wegen der eingewachsenen Zehennägel oder was auch immer geführt hätte. Also insofern könnte man sich dem nähern, dass man sagt: Die Fälle – Sie sind ja runter von 130 auf 64 –, oder Gott weiß was, sind das absolute Minimum, weil das die Erstdiagnose war; ich frage jetzt nur, es könnten aber auch mehr sein, oder sind diese 64 Fälle auch unbrauchbar, weil es am Anfang einfach nur Prinzip Zufall war?

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

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

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

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

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

Frau Brüderl (MSD): Wir haben die Entlass-Diagnose betrachtet.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Vehreschild.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rettelbach.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rettelbach.

Frau Rettelbach (MSD): Das kann ich leider nicht sagen, weil das 2010 war, wie sie das in Deutschland gemacht haben. Aber ich gehe davon aus, dass man natürlich immer nur von dem Besten ausgeht und sagt, es ist alles ordentlich dokumentiert, und deswegen beruhen auch unsere Patientenzahlen auf den in der Öffentlichkeit zugänglichen Daten, ohne da jetzt weitere Kommentare abzugeben. Es obliegt doch, glaube ich, nicht uns, die Wertigkeit der Zahlen, die in der Öffentlichkeit bekannt sind, in Zweifel zu ziehen.

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

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

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

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

Ich möchte abschließend noch sagen, dass der neuartige Wirkmechanismus von Bezlotoxumab – das haben wir ganz am Anfang diskutiert – die reine Antibiose um eine sinnvolle Rückfallprävention er-

gänzt und damit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen wird. Das rechtfertigt nach unserer Überzeugung einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt auch in der letzten Stunde und 15 Minuten hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unserer Abwägung, in unsere Bewertung einfließen lassen. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:18 Uhr