

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
CD	Clostridium difficile
CDI	Clostridium difficile Infektion
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPD	Individuelle Patientendaten
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MODIFY	Monoclonal Antibodies for C. difficile Therapy
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PT	Preferred Term
RR	Relatives Risiko
SOC	System-Organ-Klasse (system organ class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Stefanie Tübben
Position:	Director Market Access Hospital Specialty and Immunology
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 89 4561-1308
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	stefanie.tuebben@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Limited
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bezlotoxumab
Handelsname:	ZINPLAVA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	J06BB21
ATC-Code: Anatomical Therapeutic Chemical Code; mg: Milligramm; ml: Milliliter	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antitoxin-Antikörper, der mit hoher Affinität an Clostridium difficile (CD) Toxin B bindet und dessen Aktivität neutralisiert.

Clostridium difficile ist ein anaerobes, sporenbildendes, Gram-positives Bakterium, dessen pathogene Stämme die Toxine A und B bilden können. Ist das physiologische Gleichgewicht des intestinalen Mikrobioms gestört und damit die Kolonisationsresistenz des Darmepithels aufgehoben, adhären fäkal-oral übertragene und im Interstitium gereifte CD-Bakterien an die Enterozyten. Wenn eine ausreichende körpereigene Antikörper-Antwort gegen diese Toxine fehlt, können die von den pathogenen adhärten CD-Stämmen gebildeten Toxine das gastrointestinale Epithel schädigen, sodass daraus eine Permeabilitätsstörung der Darmwand sowie eine lokale Entzündungsreaktion resultiert. Als Konsequenz entsteht die typische Symptomatik der Clostridium difficile Infektion (CDI), die insbesondere häufigen, oft wässrigen Durchfall als klinisches Leitsymptom aufweist.

Zur Behandlung einer akuten CDI-Episode werden Antibiotika verabreicht, die eine antibiotische Aktivität gegen das CD-Bakterium haben, aber gleichzeitig auch das intestinale Mikrobiom stören. Bezlotoxumab verhindert die Rekurrenz einer CDI mittels passiver Immunität gegen Toxin B, das nach Auskeimen persistierender oder neu erworbener CD-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sporen gebildet wird, sobald die Standard-Antibiotikatherapie abgesetzt wird. Bezlotoxumab unterstützt die Wiederherstellung des physiologischen Mikrobioms und somit auch der intestinalen Kolonisationsresistenz. Bezlotoxumab hat hingegen keine antibiotische Aktivität gegen das CD-Bakterium.

Bezlotoxumab ist die erste in Deutschland zugelassene Therapieoption zur Prävention einer CDI.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>ZINPLAVA[®] ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezurrenzrisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 4.2:</u> ZINPLAVA[®] muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.4:</u> ZINPLAVA[®] ist nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI.</p> <p><u>Abschnitt 5.1:</u> Vor allem, aber nicht ausschließlich, Patienten, bei denen Risikofaktoren vorlagen, waren mit einem erhöhten Rezurrenzrisiko für CDI assoziiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit deuten nicht auf einen Nutzen von ZINPLAVA[®] bei Patienten ohne bekannte Risiken für eine CDI hin.</p>	18.01.2017	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 3: Rekurrenzrate einer CDI nach Risikofaktor-Subgruppe (MODIFY I und MODIFY II, Full Analysis Set*)			
Merkmal bei Studieneinschluss	ZINPLAVA mit SoC [†] Prozent (n/m)	Placebo mit SoC [†] Prozent (n/m)	Differenz (95 % KI) [‡]
Alter ≥ 65 Jahre	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Immunsupprimiert [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Schwere CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infiziert mit hypervirulentem Stamm [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infiziert mit Ribotyp 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)
<p>n Anzahl der Patienten in der Subgruppe, die die Endpunktkriterien erfüllten</p> <p>m Anzahl der Patienten in der Subgruppe</p> <p>* Full Analysis Set = Teilmenge aller randomisierter Patienten, ausgenommen Patienten, (i) die keine Infusion der Studienmedikation erhielten, (ii) bei denen kein positives Testergebnis für toxisches <i>C. difficile</i> im Stuhl vorlag; (iii) die innerhalb des 1-tägigen Zeitfensters der Infusion nicht die im Studienprotokoll definierte Standardtherapie erhielten</p> <p>† SoC = antibakterielle Standardtherapie (Standard of Care; Metronidazol oder Vancomycin oder Fidaxomicin)</p> <p>‡ Basierend auf der Miettinen und Nurminen Methode ohne Stratifizierung</p> <p>§ Basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen der/die zu einer Immunsuppression führen könnte(n)</p> <p>¶ Zar-Punkteskala ≥ 2</p> <p># Hypervirulenter Stamm: Ribotyp 027, 078 oder 244</p>			
a: Angabe „A“ bis „Z“.			

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko	Beobachtendes Abwarten ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Im Rahmen klinischer Studien über ein Placebo-Design operationalisierbar		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Bezlotoxumab „zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI“ fand am 09. August 2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-113).

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 18. September 2017 festgehalten:

„Die verfügbare Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet [ist] insgesamt limitiert. [...]

Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von den Anwendungsgebieten anderer im Erkrankungsbild der CDI angewendeten Arzneimitteln dahingehend abweicht, dass ausschließlich die Prävention der Rekurrenz, nicht aber die Behandlung der Infektion selbst umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher insgesamt lediglich ‚Beobachtendes Abwarten‘ in Frage.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während des Beratungsgesprächs hatte der G-BA zudem erläutert, dass „im Rahmen einer klinischen Studie eine Operationalisierung [des beobachtenden Abwartens] durch Placebo-Gabe möglich ist“.

Als zVT hat der G-BA damit „**Beobachtendes Abwarten**“ bestimmt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT aus den beiden Zulassungsstudien MODIFY I (MK-3415A-001, P001) und MODIFY II (MK-3415A-002, P002) nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei diesen Studien um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

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. Es gilt darauf hinzuweisen, dass der Studienarm bezüglich Actoxumab nicht weiter verfolgt wurde. Der Placebo-Arm der Studie entspricht in seiner Operationalisierung dem beobachtenden Abwarten.

MODIFY I und II wurden gemeinsam geplant, besaßen ein überwiegend identisches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum (Ende 2011 bis Mitte 2015) 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).

Mortalität

Während des 12-wöchigen Verlaufs der MODIFY-Studien waren 54 Patienten (6,9%) im Bezlotoxumab-Arm und 59 Patienten (7,6%) 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 kam es in der IPD-Meta-Analyse bei 129 Patienten (16,5%) im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezlotoxumab-Arm und bei 206 Patienten (26,6 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der CDI und somit zu einer erheblichen Verbesserung durch Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo. Die Reduktion des relativen Risikos betrug 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 %). Daraus lässt sich schließen, dass mit Bezlotoxumab eine langfristige Freiheit von erneuten CDI-Episoden erreicht werden kann.

Im Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ kam es bis Woche 12 bei 213 Patienten (27,3 %) im Bezlotoxumab-Arm und bei 290 Patienten (37,5 %) im Placebo-Arm zu einem Wiederauftreten der Diarrhö und somit ebenfalls zu einer erheblichen Reduktion des relativen Risikos, in diesem Fall um 27 % (RR: 0,73; 95 %-KI: [0,63; 0,84]; $p < 0,001$).

Unter den zum Zeitpunkt der Baseline-Visite stationär behandelten Patienten wurden 43 Patienten (8,1 %) im Bezlotoxumab-Arm und 76 Patienten (14,6 %) im Placebo-Arm re-hospitalisiert. Somit kam es zu einer deutlichen Verringerung des relativen Risikos einer Re-Hospitalisierung um 44 % bei denjenigen Patienten, 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 UEs ergibt sich für keine der betrachteten Gesamtraten ein wesentlicher Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo, wohl aber bei der Betrachtung einzelner System-Organ-Klassen (system organ class, SOC):

- 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]; $p = 0,979$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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 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 Preferred Term (PT). Für die UEs (bis Woche 4) ergaben sich hierbei in keiner der untersuchten SOCs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die SUEs (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.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

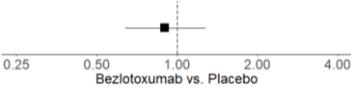
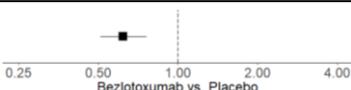
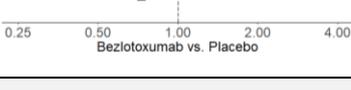
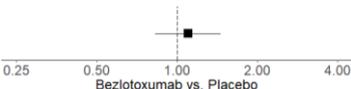
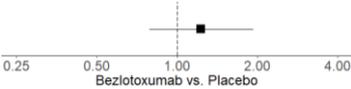
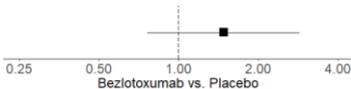
Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die folgende Tabelle 1-9 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 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen		
		Grafische Darstellung	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	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen		
		Grafische Darstellung	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; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Einzelnen 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, was vermutlich auf den zu kurzen Beobachtungszeitraum zurückzuführen ist.

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 aufgehoben 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 rezidivierender 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der großen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten 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.

Daher 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 therapierelevanten 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 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 Modul 4). 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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-Hospitalisierungen¹. 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 therapielevanten 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 **erheblichem Zusatznutzen** auszugehen.

¹ Das bezieht sich ausschließlich auf Patienten, die zum Beginn der Studie stationär behandelt worden waren.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Laut Fachinformation von ZINPLAVA[®] ist Bezlotoxumab indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko.

Vor allem, aber nicht ausschließlich Patienten, bei denen Risikofaktoren vorlagen, waren mit einem erhöhten Rekurrenzzisiko für eine CDI assoziiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit deuten nicht auf einen relevanten Nutzen von Bezlotoxumab bei Patienten ohne bekannte Risiken für eine CDI-Rekurrenz hin.

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer CDI gelten laut Fachinformation:

- 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

Patienten, bei denen während einer CDI mindestens einer dieser Faktoren vorliegt, gelten als Hochrisikopatienten für eine CDI-Rekurrenz.

Bezlotoxumab muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden, ist selbst jedoch nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI. Als Standard-Antibiotikatherapie der CDI gelten derzeit die Wirkstoffe Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab ist somit wie folgt definiert:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Infektionen mit *C. difficile* sind derzeit eine der führenden Ursachen für nosokomiale Infektionen in Deutschland – noch vor Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) – und stellen dadurch eine akute Bedrohung der öffentlichen Gesundheit dar. Die Behandlung der CDI erfolgt entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlungen vorwiegend mit den Antibiotika Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin. Die Antibiotikatherapie führt zur Symptomlinderung und schließlich auch zur Heilung der akuten Episode, hat jedoch substanzabhängig einen nachteiligen Einfluss auf das intestinale Mikrobiom, wodurch das Risiko einer CDI-Rezurrenz nach dem Abklingen der initialen Episode erhöht wird.

Im Mittel tritt bei etwa 15 bis 35% aller CDI-Patienten eine Rezurrenz auf, bei etwa 40 bis 65% der Patienten folgen auf die erste Rezurrenz weitere rezurrente Episoden. Mit jeder durchlaufenen Episode steigt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten CDI-Rezurrenz an. Daneben existieren weitere Risikofaktoren (siehe vorheriger Abschnitt), die das Risiko eines erneuten Auftretens der CDI deutlich erhöhen.

Die CDI selbst und vielmehr noch das wiederholte Auftreten von CDI-Rezurrenzen sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden und stellen darüber hinaus eine deutliche Belastung für den Patienten dar. Insbesondere bedingt durch den dauerhaften, wässrigen und letztlich nicht kontrollierbaren Durchfall hat die CDI zudem einen gravierenden und mit steigender Anzahl an Episoden zunehmenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Eine CDI ist jedoch nicht nur für die Gesundheit des Patienten relevant, sie bedeutet auch eine hohe finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem. Die Kosten für die Behandlung einer rezurrenten Episode liegen nach aktuellen Schätzungen etwa vierfach höher als die Kosten für die Behandlung der initialen Episode, was insbesondere auf einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zurückzuführen ist.

Bisher war in Deutschland kein Arzneimittel verfügbar, das den hohen therapeutischen Bedarf einer nachgewiesenen Wirksamkeit in der Prävention rezurrenter CDI-Episoden deckt. Dieser Bedarf ist umso höher für Patienten mit einem hohen Rezurrenzrisiko.

Durch die Verfügbarkeit von Bezlotoxumab ist nun erstmalig ein Wirkstoff vorhanden, der diesen therapeutischen Bedarf decken kann. Bezlotoxumab, angewendet im Rahmen einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Standard-Antibiotikatherapie, reduziert das Risiko des Wiederauftretens einer CDI deutlich. Zudem führt eine Prävention mit Bezlotoxumab zu einer signifikanten Reduktion der CDI-assoziierten Re-Hospitalisierungen.

Insgesamt kann Bezlotoxumab damit den hohen, ungedeckten therapeutischen Bedarf im Erkrankungsbild der CDI mittels eines neuen Wirkmechanismus und einer sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko	6.802 – 37.653
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko	Erwachsene Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko einer CDI im Rahmen der patienten-individuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	6.802 – 37.653
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CDI: Clostridium difficile Infektion; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko	3.541,94 €	24.092.276 € – 133.364.667 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
24.092.276 € – 133.364.667 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzrisiko	Erwachsene Patienten mit hohem Rekurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	3.541,94 €	24.092.276 € – 133.364.667 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
24.092.276 € – 133.364.667 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CDI: Clostridium difficile Infektion; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden; die Verabreichung erfolgt als intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg Körpergewicht (KG). Bezlotoxumab ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion zu verabreichen und darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

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

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

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

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

Bei Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Für das Arzneimittel bestehen keine gesonderten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen wären.

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

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

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

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

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