

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bezlotoxumab (ZINPLAVA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A – Ergänzung

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	9
Tabelle 4-2: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	10
Tabelle 4-3: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	12
Tabelle 4-4: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	13
Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (MODIFY I)	15
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (MODIFY II).....	15
Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Nur Patienten mit klinischer Heilung (MODIFY I)	16
Tabelle 4-8: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Nur Patienten mit klinischer Heilung (MODIFY II)	16
Tabelle 4-9: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Propensity-Score-Analyse (MODIFY I)	17
Tabelle 4-10: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Propensity-Score-Analyse (MODIFY II).....	17
Tabelle 4-11: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY I)	18
Tabelle 4-12: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY II).....	18
Tabelle 4-13: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	19
Tabelle 4-14: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	20
Tabelle 4-15: Sensitivitätsanalyse für „Globale Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY I).....	22
Tabelle 4-16: Sensitivitätsanalyse für „Globale Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY II)	23
Tabelle 4-17: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	24
Tabelle 4-18: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	25
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse für „Klinische Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY I).....	27

Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse für „Klinische Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY II)	27
Tabelle 4-21: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	28
Tabelle 4-22: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	29
Tabelle 4-23: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	31
Tabelle 4-24: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	32
Tabelle 4-25: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	33
Tabelle 4-26: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II) ...	35
Tabelle 4-27: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	36
Tabelle 4-28: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	37
Tabelle 4-29: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	39
Tabelle 4-30: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	40
Tabelle 4-31: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	42
Tabelle 4-32: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	43
Tabelle 4-33: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	44
Tabelle 4-34: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	45
Tabelle 4-35: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	46
Tabelle 4-36: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	47
Tabelle 4-37: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	48
Tabelle 4-38: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II).....	49

Tabelle 4-39: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	50
Tabelle 4-40: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	51
Tabelle 4-41: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (MODIFY I)	54
Tabelle 4-42: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (MODIFY II).....	56
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)	58
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	59
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	60
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „SUE bis Woche 12“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	61
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	62
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	63
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	64
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	65
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „UE bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	67
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Schwere UE bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	68
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Re-Hospitalisierung“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	69
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ nach Risiko des Wiederauftretens der CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I).....	70
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ nach Alter und Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	71
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ nach Alter und Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (MODIFY I)	10
Abbildung 4-2: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (MODIFY II)	11
Abbildung 4-3: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI (MODIFY I)	13
Abbildung 4-4: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI (MODIFY II)	14
Abbildung 4-5: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö (MODIFY I)	20
Abbildung 4-6: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö (MODIFY II)	21
Abbildung 4-7: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode (MODIFY I)	25
Abbildung 4-8: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode (MODIFY II)	26
Abbildung 4-9: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ (MODIFY I)	29
Abbildung 4-10: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ (MODIFY II)	30
Abbildung 4-11: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ (MODIFY I)	32
Abbildung 4-12: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ (MODIFY II)	33
Abbildung 4-13: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur (MODIFY I)	34
Abbildung 4-14: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur (MODIFY II)	35
Abbildung 4-15: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten (MODIFY I)	37
Abbildung 4-16: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten (MODIFY II)	38
Abbildung 4-17: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten (MODIFY I)	40
Abbildung 4-18: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten (MODIFY II)	41
Abbildung 4-19: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 (MODIFY I)	43

Abbildung 4-20: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 (MODIFY II).....	44
Abbildung 4-21: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 (MODIFY I).....	45
Abbildung 4-22: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 (MODIFY II).....	46
Abbildung 4-23: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 (MODIFY I).....	47
Abbildung 4-24: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 (MODIFY II).....	48
Abbildung 4-25: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 (MODIFY I).....	49
Abbildung 4-26: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 (MODIFY II).....	50
Abbildung 4-27: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 (MODIFY I).....	51
Abbildung 4-28: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 (MODIFY II).....	52
Abbildung 4-29: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Wiederauftreten der CDI" nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	74
Abbildung 4-30: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Wiederauftreten der CDI" nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	75
Abbildung 4-31: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Globale Heilung" nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	76
Abbildung 4-32: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Globale Heilung" nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	77
Abbildung 4-33: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Re-Hospitalisierung" nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	78
Abbildung 4-34: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "UE bis Woche 4" nach Risiko des Wiederauftretens der CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot).....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – Ergänzung

In dem vorliegenden Dokument finden sich die folgenden ergänzenden Angaben zu Modul 4A vom 28.03.2018:

1. Ergebnisse zu Nebenanalysen (Sensitivitätsanalysen und Ereigniszeitanalysen) für die Einzelstudien MODIFY I und MODIFY II werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.
2. Ergebnisse zu Subgruppen der Einzelstudien MODIFY I und MODIFY II werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Darüber hinaus werden zusätzlich die Subgruppen, welche in der IPD-Meta-Analyse einen signifikanten Interaktionstest aufweisen, jedoch nicht auf Einzelstudienebene selbst, in Anhang 4-G ergänzt.
3. Für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest werden die Ergebnisse der Meta-Analysen für jeden Endpunkt als Forest-Plot dargestellt. Diese Abbildungen finden sich in Anhang 4-H.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Es werden die Einzelstudien-Ergebnisse der Nebenanalysen für MODIFY I und MODIFY II nachgereicht. In Modul 4A des Dossiers sind die Ergebnisse der Nebenanalysen für die IPD-Meta-Analyse berichtet.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Nebenanalysen

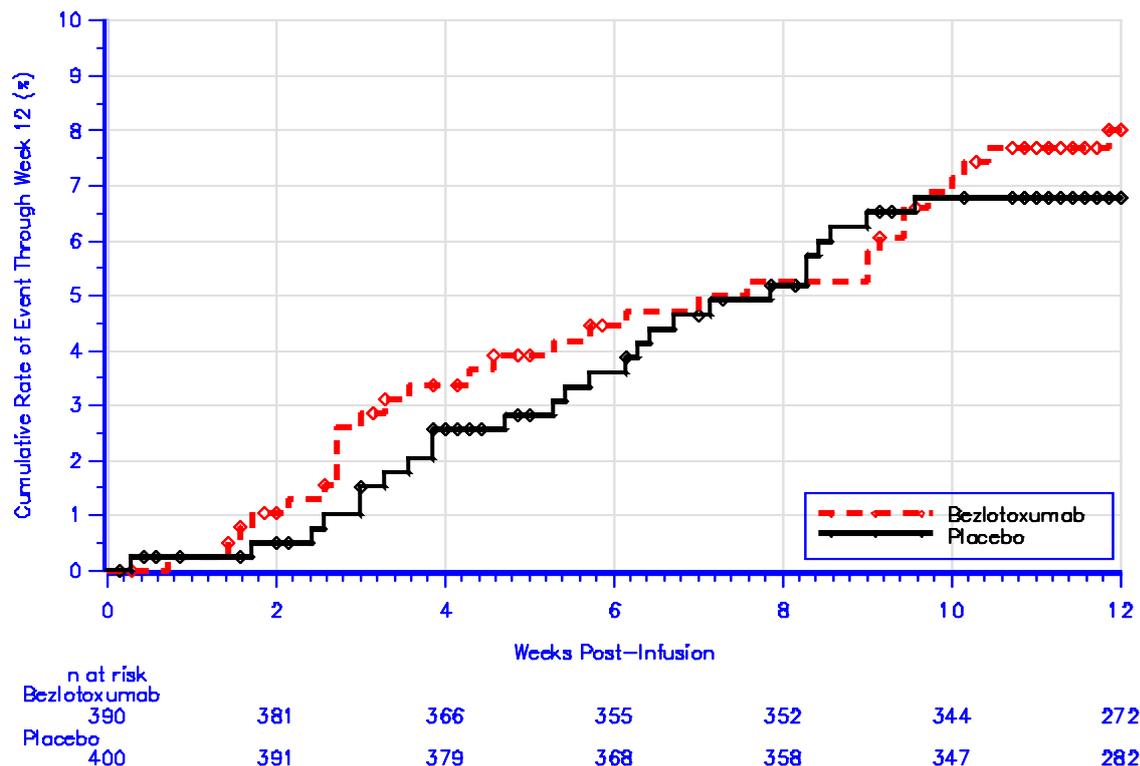
Ereigniszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zum Tod für die Studien MODIFY I und MODIFY II sind in Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2 dargestellt. Das Hazard Ratio (HR) zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,19 (95 %-KI: [0,70; 2,01]; $p = 0,517$) für die Studie MODIFY I bzw. 0,66 (95 %-KI: [0,39; 1,13]; $p = 0,128$) für die Studie MODIFY II und war in beiden Studien statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2).

Tabelle 4-1: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Tod		390	30 (7,7)	Not reached [-; -]	400	26 (6,5)	Not reached [-; -]	1,19 [0,70; 2,01]	0,517

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



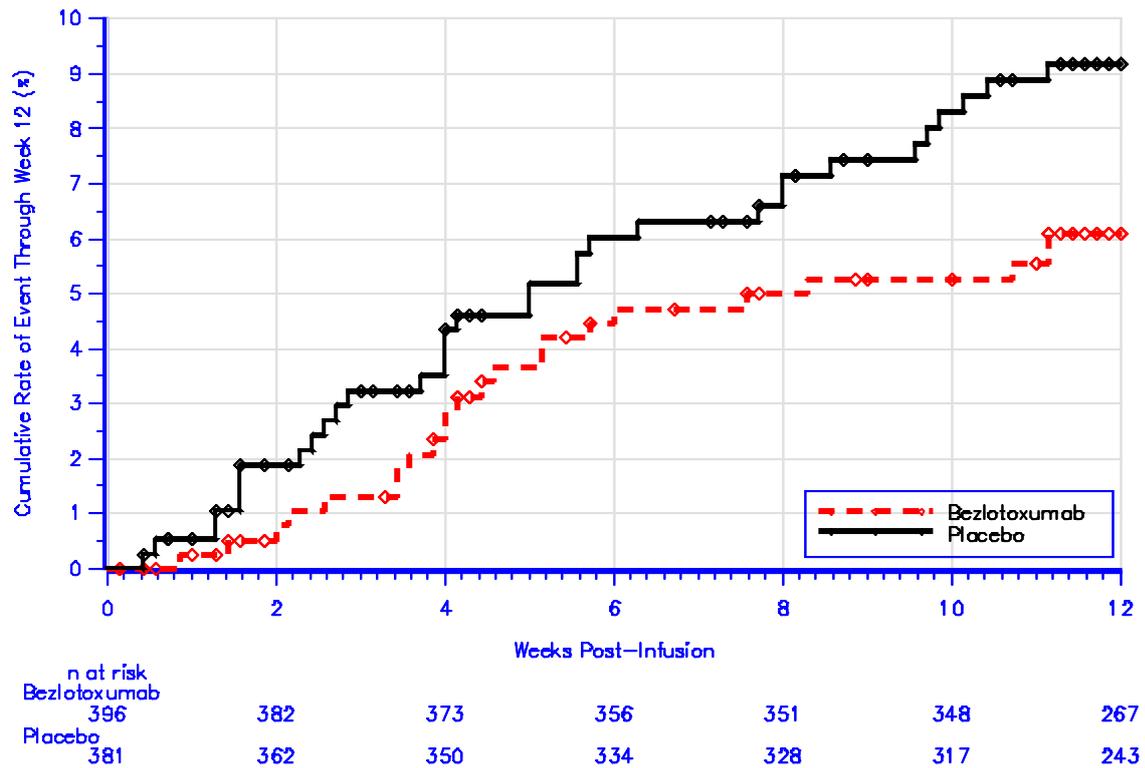
Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-1: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (MODIFY I) Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated

Tabelle 4-2: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Tod		396	24 (6,1)	Not reached [-; -]	381	33 (8,7)	Not reached [-; -]	0,66 [0,39; 1,13]	0,128

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



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-2: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (MODIFY II)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated

4.3.1.3.1.2 Wiederauftreten der CDI – RCT

Nebenanalysen

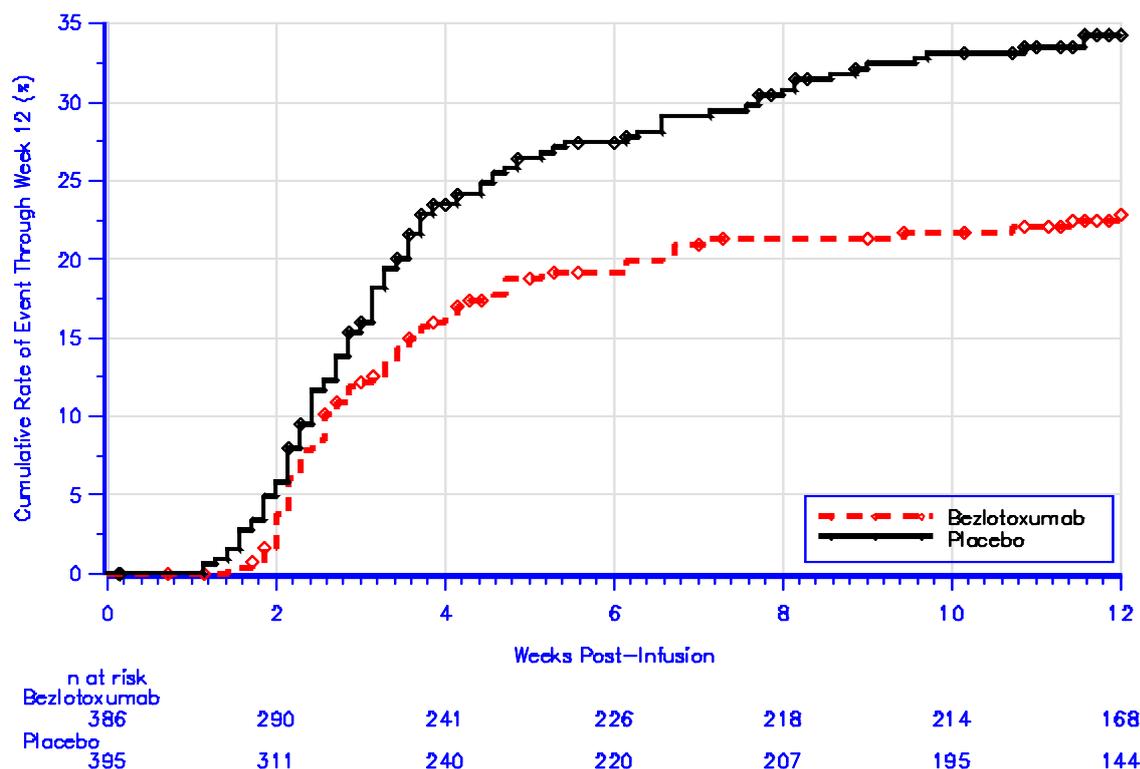
Ereigniszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI sind für die Studien MODIFY I und MODIFY II in Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 dargestellt. Es ist zu sehen, dass sich die Kurve der Bezlotoxumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe sehr früh trennen und auch im weiteren Studienverlauf bis Woche 12 getrennt bleiben. Ähnlich wie bereits in der Analyse der naiven Raten zeigte sich auch in der Ereigniszeitanalyse jeweils eine deutliche Abnahme des relativen Risikos um 37 % (HR: 0,63 (95 %-KI: [0,46; 0,85]; $p = 0,003$) in MODIFY I bzw. 48% (HR: 0,52 (95 %-KI: [0,38; 0,72]; $p < 0,001$) in MODIFY II; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Tabelle 4-3: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
MODIFY I ^a	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	N ^b	n (%)	[95 %-KI]		
Wiederauftreten der CDI	386	67 (17,4)	Not reached [-; -]	395	109 (27,6)	Not reached [-; -]	0,63 [0,46; 0,85]	0,003

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-3: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI (MODIFY I)
Analyse in der FAS-Population. CDI: Clostridium difficile Infektion; FAS: Full Analysis Set

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

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Wiederauftreten der CDI		395 62 (15,7)	Not reached [-; -]	378 97 (25,7)	Not reached [-; -]	0,52 [0,38; 0,72]	< 0,001

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

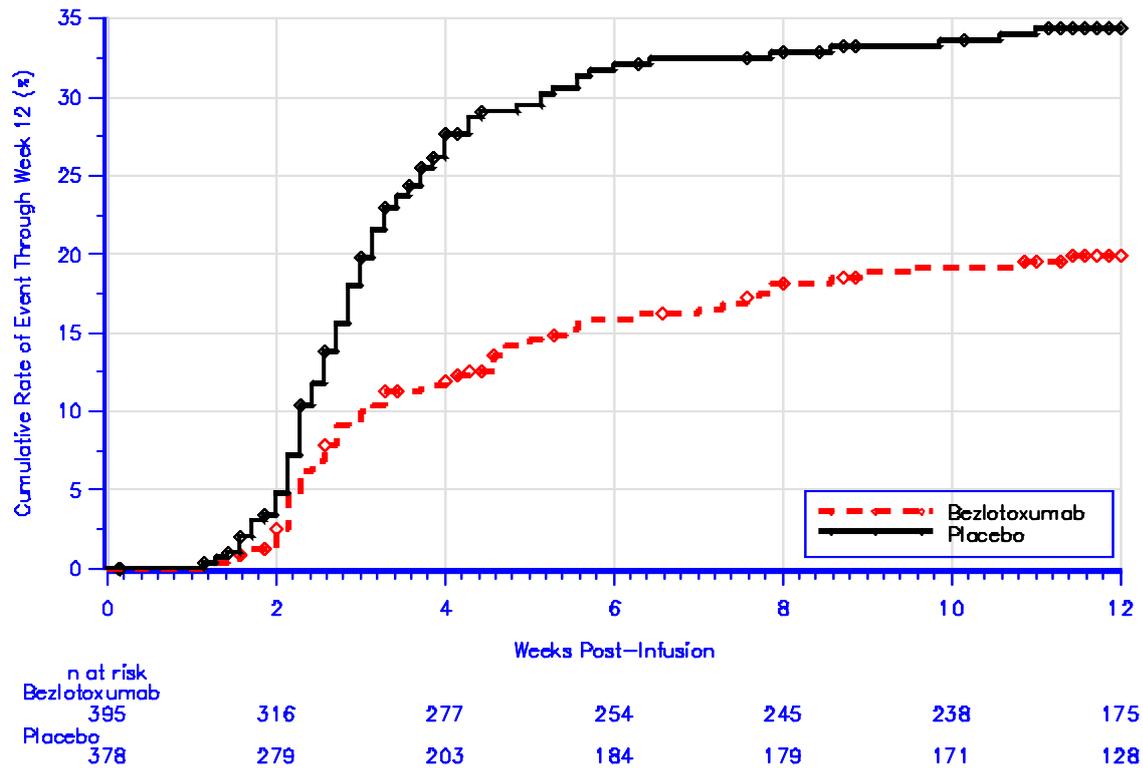
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-4: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der CDI (MODIFY II)

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

Sensitivitätsanalysen**Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz**

Für die erste Sensitivitätsanalyse „Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz“ ergab sich durch die Behandlung mit Bezlotoxumab auch für diese Auswertung ein numerischer Vorteil in MODIFY I (RR: 0,89; (95 %-KI: [0,76; 1,05]; p = 0,172) und ein signifikanter Vorteil in MODIFY II (RR: 0,69; (95 %-KI: [0,58; 0,83]; p <0,001).

Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	386	154 (39,9)	395	177 (44,8)	0,89 [0,76; 1,05]	0,172	-4,83 [-11,73; 2,11]

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

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Keine klinische Heilung = CDI-Rekurrenz (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	395	131 (33,2)	378	181 (47,9)	0,69 [0,58; 0,83]	< 0,001	-14,62 [-21,37; -7,74]

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

Nur Patienten mit klinischer Heilung

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse („Nur Patienten mit klinischer Heilung“) ergab sich durch die Behandlung mit Bezlotoxumab auch für diese Auswertung ein deutlicher Vorteil sowohl in MODIFY I (RR: 0,67; (95 %-KI: [0,52; 0,88]; p = 0,003) als auch in Vorteil in MODIFY II (RR: 0,58; (95 %-KI: [0,44; 0,77]; p <0,001).

Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Nur Patienten mit klinischer Heilung (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	
Wiederauftreten der CDI	299	67 (22,4)	327	109 (33,3)	0,67 [0,52; 0,88]	0,003	-10,81 [-17,72; -3,79]

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

Tabelle 4-8: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Nur Patienten mit klinischer Heilung (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	
Wiederauftreten der CDI	326	62 (19,0)	294	97 (33,0)	0,58 [0,44; 0,77]	< 0,001	-13,66 [-20,44; -6,89]

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

Propensity-Score-Analyse

In der Propensity-Score-Analyse zeigte sich eine deutliche Abnahme des relativen Risikos des Wiederauftretens der CDI unter Bezlotoxumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl in MODIFY I (RR: 0,66; 95 %-KI: [0,50; 0,87]; $p = 0,003$) als auch in MODIFY II (RR: 0,63; 95 %-KI: [0,48; 0,85]; $p = 0,002$).

Tabelle 4-9: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Propensity-Score-Analyse (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	376	66 (17,6)	380	104 (27,4)	0,66 [0,50; 0,87]	0,003	-9,10 [-15,04; -3,19]

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

Tabelle 4-10: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Propensity-Score-Analyse (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI	385	62 (16,1)	364	94 (25,8)	0,63 [0,48; 0,85]	0,002	-9,35 [-15,21; -3,54]

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

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

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse zeigte erneut eine deutliche Abnahme des relativen Risikos des Wiederauftretens der CDI unter Bezlotoxumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe in MODIFY I (RR: 0,61; 95 %-KI: [0,47; 0,80]; $p < 0,001$) und MODIFY II (RR: 0,62; 95 %-KI: [0,47; 0,82]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-11: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI (Variation des maximalen Zeitraums)	386	68 (17,6)	395	114 (28,9)	0,61 [0,47; 0,80]	< 0,001	-11,14 [-17,00; -5,25]

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

Tabelle 4-12: Sensitivitätsanalyse für „Wiederauftreten der CDI“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Wiederauftreten der CDI (Variation des maximalen Zeitraums)	395	66 (16,7)	378	102 (27,0)	0,62 [0,47; 0,82]	< 0,001	-10,16 [-15,92; -4,43]

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

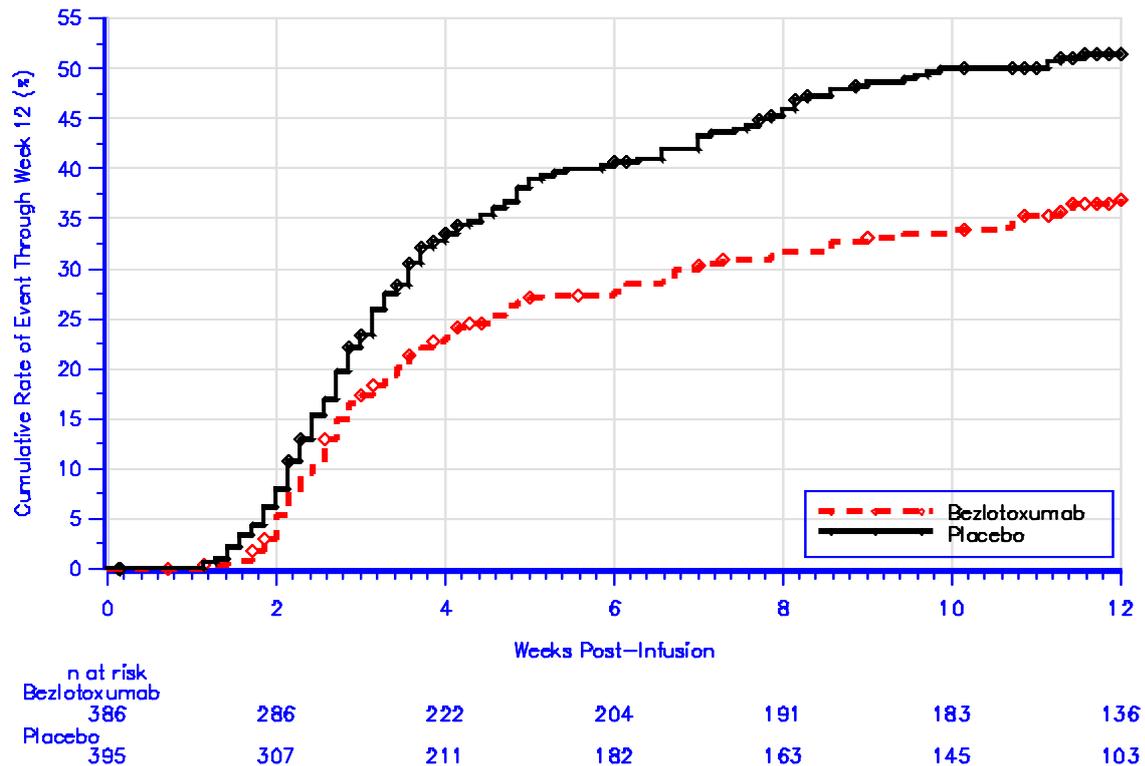
4.3.1.3.1.3 Wiederauftreten der Diarrhö – RCT**Nebenanalysen*****Ereigniszeitanalyse***

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö sind für die Studien MODIFY I und MODIFY II in Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 dargestellt. Die Kurve der Bezlotoxumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe trennen sich jeweils sehr früh und bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis Woche 12 getrennt. Ähnlich wie bereits in der Analyse der naiven Raten zeigte sich auch in der Ereigniszeitanalyse eine deutliche Abnahme des relativen Risikos um 36 % (HR: 0,64 (95 %-KI: [0,50; 0,82]; $p < 0,001$) in MODIFY I bzw. 33 % (HR: 0,67 (95 %-KI: [0,52; 0,87]; $p = 0,002$) in MOIFY II; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Studien statistisch signifikant.

Tabelle 4-13: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Wiederauftreten der Diarrhö	386	109 (28,2)	Not reached [-; -]	395	163 (41,3)	9,9 [7,7; -]	0,64 [0,50; 0,82]	< 0,001

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-5: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö (MODIFY I) Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-14: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Wiederauftreten der Diarrhö		395 104 (26,3)	Not reached [-; -]	378 127 (33,6)	Not reached [10,6; -]	0,67 [0,52; 0,87]	0,002

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

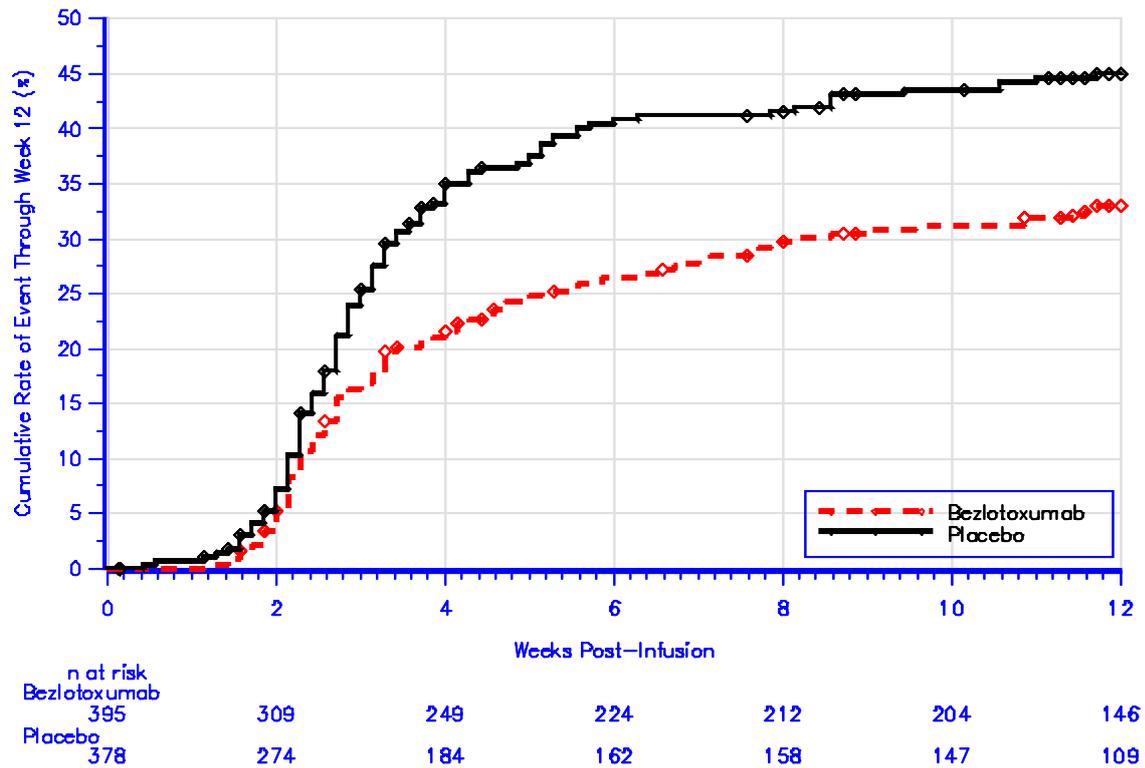
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-6: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten der Diarrhö (MODIFY II)
 Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

4.3.1.3.1.4 Globale Heilung – RCT**Nebenanalysen*****Sensitivitätsanalyse***

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der globalen Heilung von Bezlotoxumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl in MODIFY I (RR: 1,13; 95 %-KI: [1,02; 1,26]; $p = 0,024$) als auch in MODIFY II (RR: 1,25; 95 %-KI: [1,12; 1,39]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-15: Sensitivitätsanalyse für „Globale Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Globale Heilung (Variation des maximalen Zeitraums)	386	260 (67,4)	395	235 (59,5)	1,13 [1,02; 1,26]	0,024	7,74 [1,01; 14,41]

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

Tabelle 4-16: Sensitivitätsanalyse für „Globale Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Globale Heilung (Variation des maximalen Zeitraums)	395	281 (71,1)	378	215 (56,9)	1,25 [1,12; 1,39]	< 0,001	14,15 [7,44; 20,76]

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

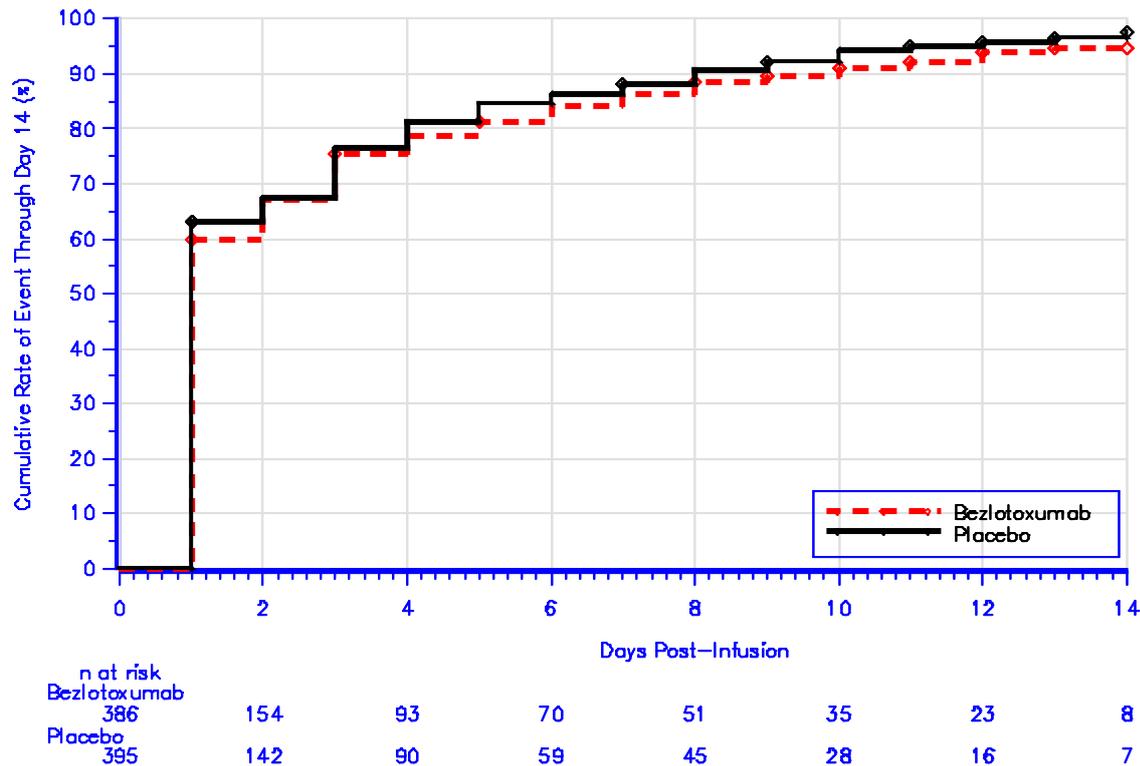
4.3.1.3.1.5 Klinische Heilung – RCT**Nebenanalysen*****Ereigniszeitanalyse***

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode sind für die Studien MODIFY I und MODIFY II in Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 dargestellt. Beide Kurven, die der Bezlotoxumab-Gruppe und die der Placebo-Gruppe, verlaufen jeweils über den gesamten maximalen Zeitraum der Standard-Antibiotikatherapie nahezu gleich. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des relativen Risikos in der Ereigniszeitanalyse in MODIFY I (HR: 0,93 95 %-KI: [0,79; 1,05]; p=0,213). In der MODIFY II Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,16 95 %-KI: [1,00; 1,34]; p=0,049).

Tabelle 4-17: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Heilung der Baseline-Episode		386	361 (93,5)	0,1 [-; -]	395	379 (95,9)	0,1 [-; -]	0,91 [0,79; 1,05]	0,213

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-7: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode (MODIFY I)
Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-18: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Heilung der Baseline-Episode		395	377 (95,4)	0,1 [-; -]	378	358 (94,7)	0,1 [-; -]	1,16 [1,00; 1,34]	0,049

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

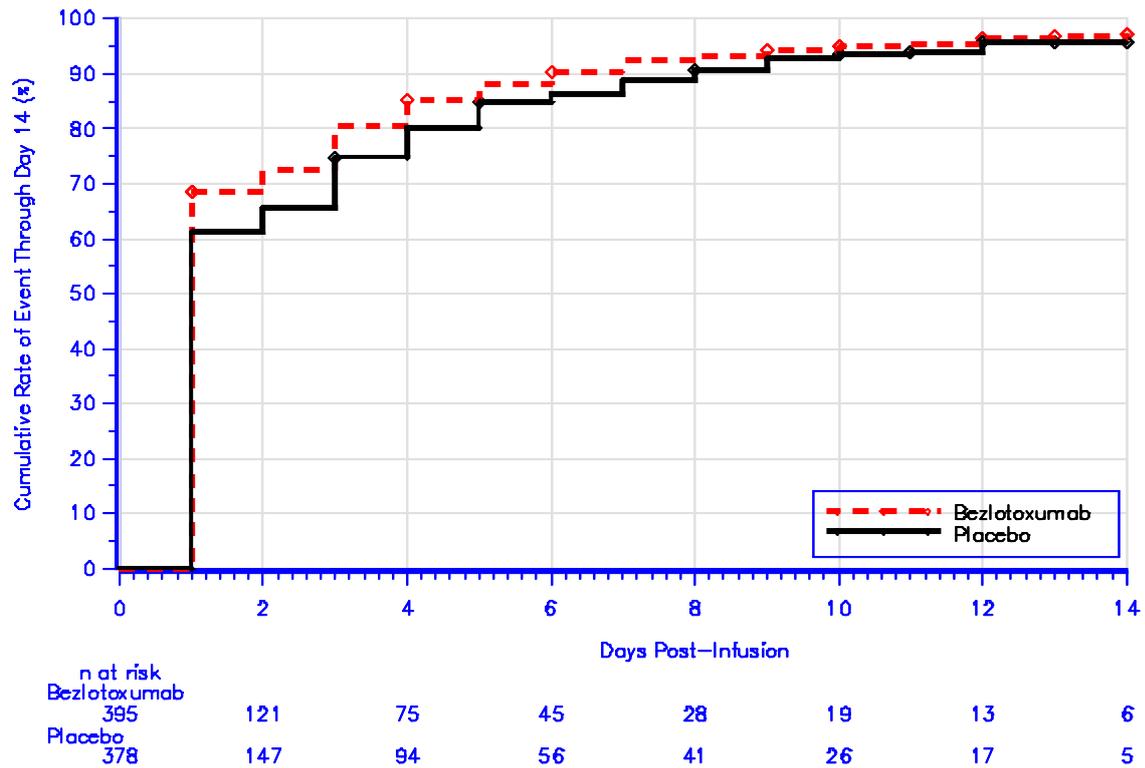
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-8: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinischen Heilung der Baseline-Episode (MODIFY II)

Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Sensitivitätsanalyse

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der globalen Heilung von Bezlotoxumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl in MODIFY I (RR: 0,96; 95 %-KI: [0,91; 1,02]; $p = 0,165$) als auch in MODIFY II (RR: 1,05; 95 %-KI: [0,99; 1,11]; $p = 0,114$).

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse für „Klinische Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Klinische Heilung (Variation des maximalen Zeitraums)	386	328 (85,0)	395	349 (88,4)	0,96 [0,91; 1,02]	0,165	-3,40 [-8,25; 1,39]

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

Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse für „Klinische Heilung“ – Variation des maximalen Zeitraums, in dem klinische Heilung erreicht sein musste (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Klinische Heilung (Variation des maximalen Zeitraums)	395	347 (87,8)	378	317 (83,9)	1,05 [0,99; 1,11]	0,114	3,99 [-0,93; 8,99]

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

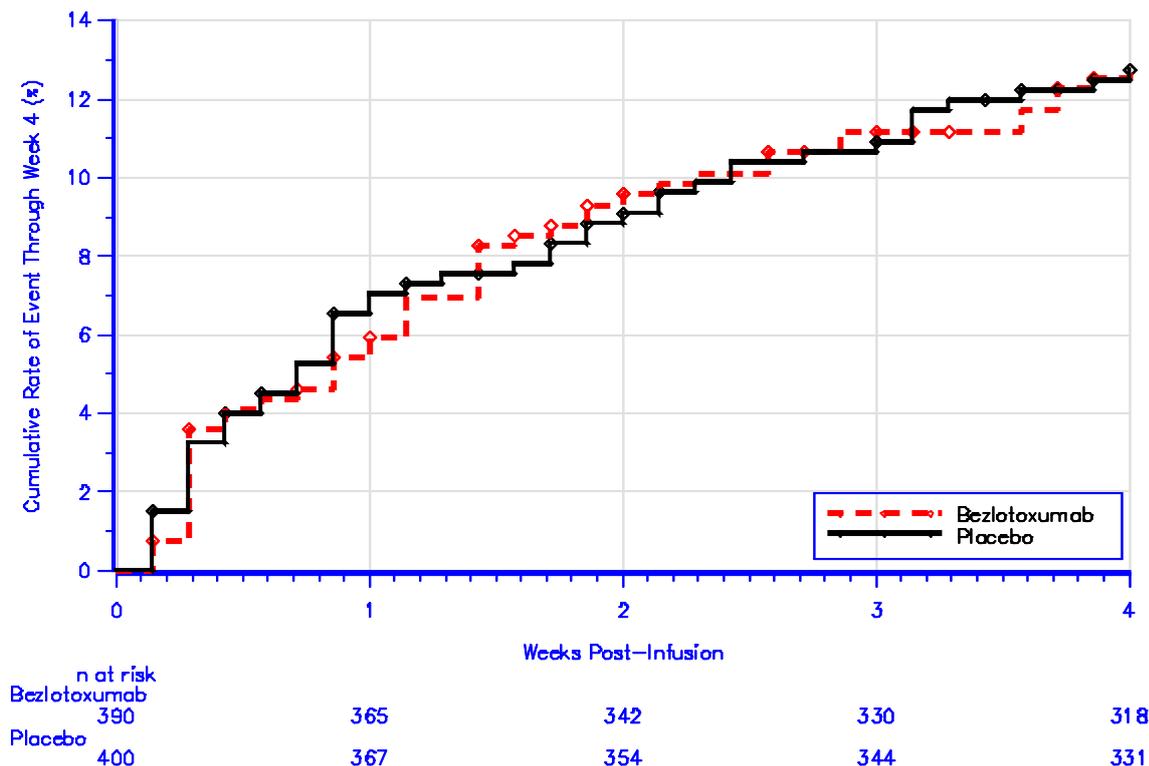
4.3.1.3.1.6 Schmerz – RCT**Nebenanalysen*****Ereigniszeitanalyse***

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ für die Studien MODIFY I und MODIFY II sind in Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,04 (95 %-KI: [0,71; 1,54]; p=0,828) in MODIFY I bzw. 1,21 (95 %-KI: [0,76; 1,93]; p=0,413) in MODIFY II und war jeweils statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-21: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schmerz		390	51 (13,1)	Not reached [-; -]	400	50 (12,5)	Not reached [-; -]	1,04 [0,71; 1,54]	0,828

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-9: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ (MODIFY I)

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

Tabelle 4-22: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schmerz		396 40 (10,1)	Not reached [-; -]	381 32 (8,4)	Not reached [-; -]	1,21 [0,76; 1,93]	0,413

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

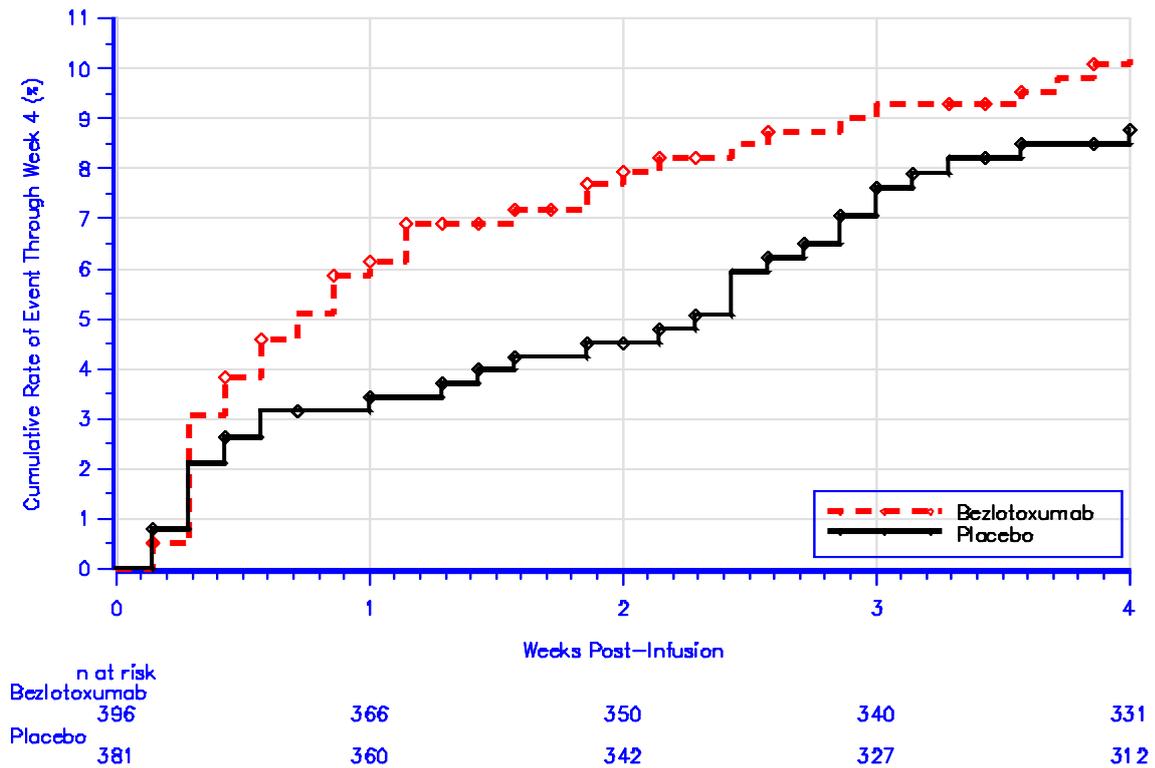
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-10: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Schmerz“ (MODIFY II)

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

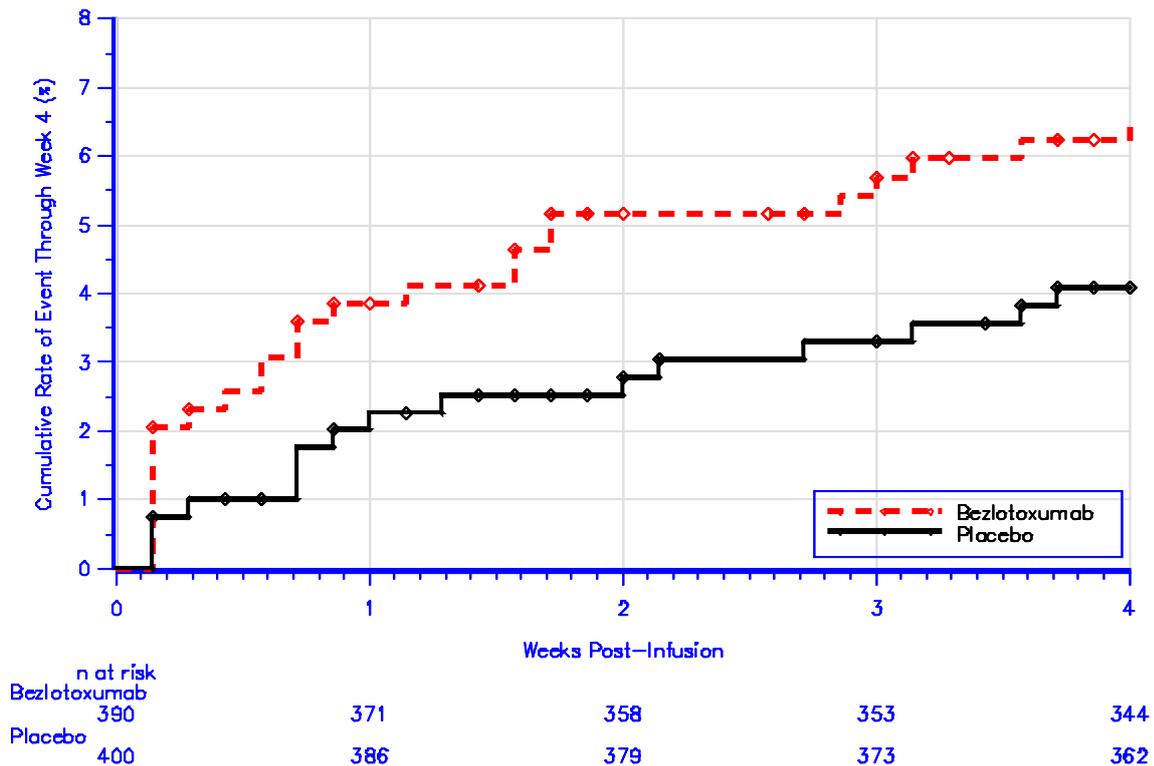
4.3.1.3.1.7 Fieber – RCT**Nebenanalysen*****Ereigniszeitanalyse***

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ für die Studien MODIFY I und MODIFY II sind in Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,63 (95 %-KI: [0,87; 3,05]; p=0,128) in MODIFY I bzw. 0,90 (95 %-KI: [0,45; 1,78]; p=0,756) in MODIFY II und war jeweils statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-23: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Fieber		390	25 (6,4)	Not reached [-; -]	400	16 (4,0)	Not reached [-; -]	1,63 [0,87; 3,05]	0,128

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-11: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ (MODIFY I)

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

Tabelle 4-24: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Fieber		396 16 (4,0)	Not reached [-; -]	381 17 (4,5)	Not reached [-; -]	0,90 [0,45; 1,78]	0,756

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

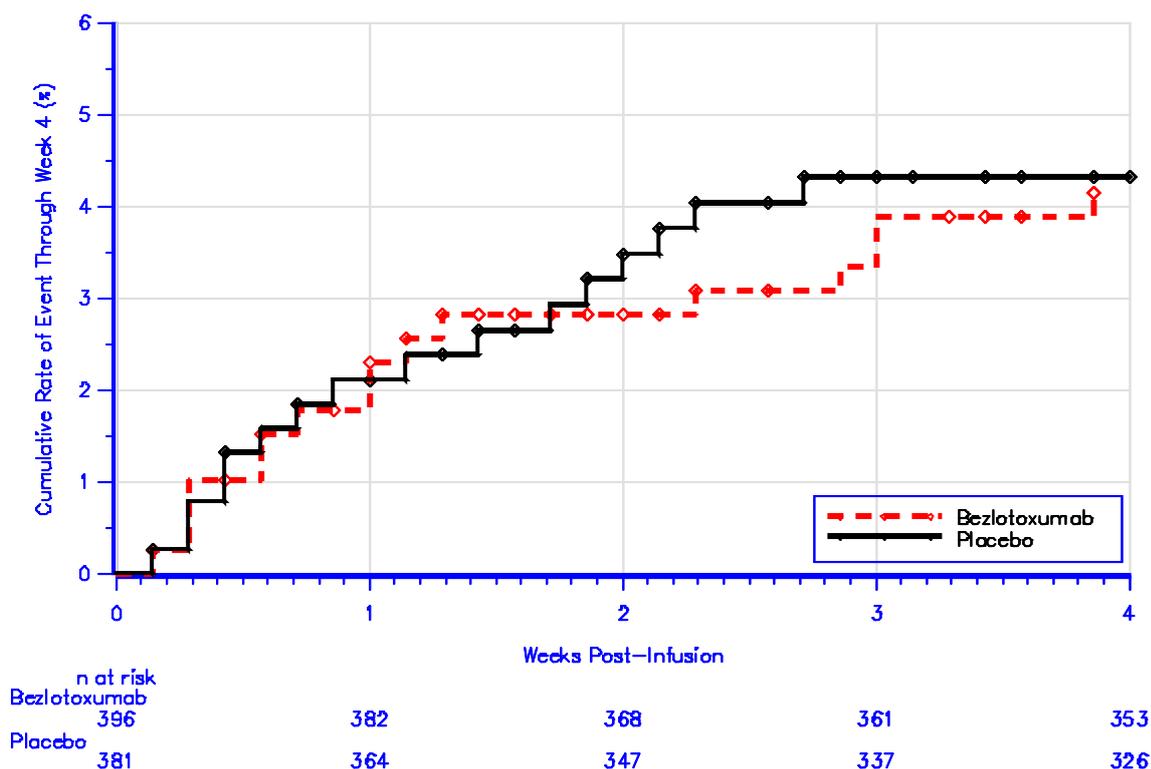
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-12: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE „Fieber“ (MODIFY II)

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

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur für die Studien MODIFY I und MODIFY II sind in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,89 (95 %-KI: [0,70; 5,10]; p = 0,211) in MODIFY I bzw. 1,16 (95 %-KI: [0,46; 2,94]; p = 0,753) in MODIFY II und war jeweils statistisch nicht signifikant.

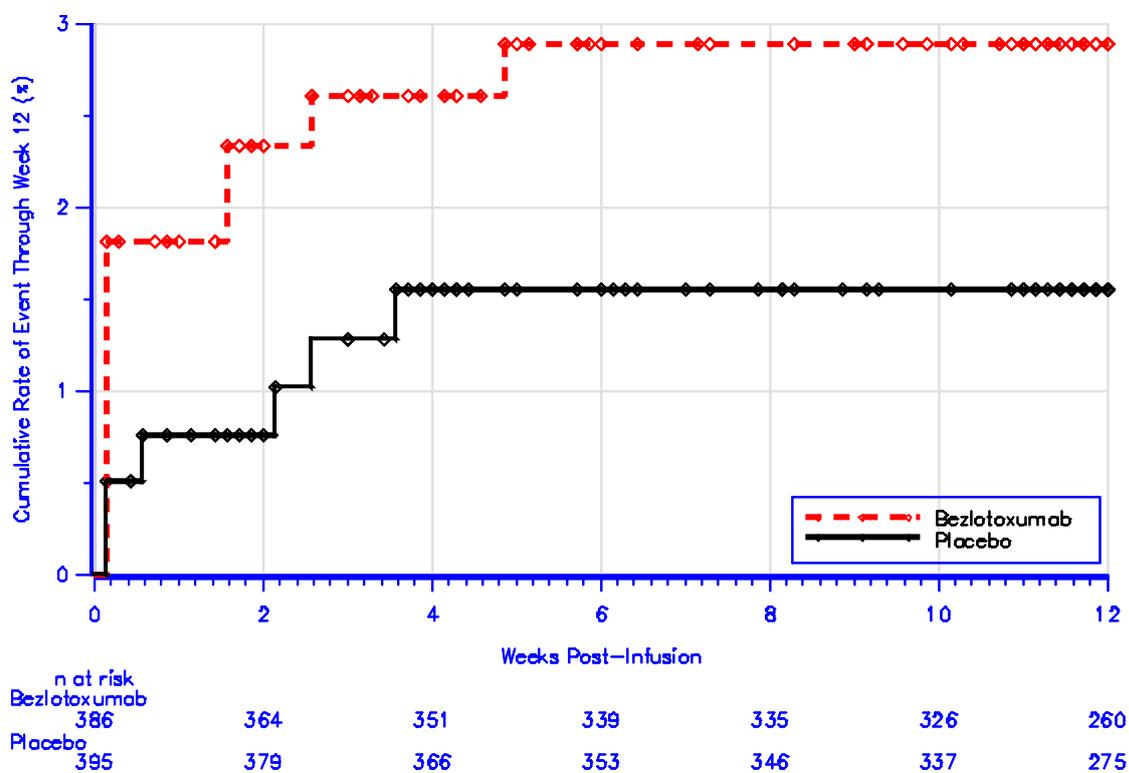
Tabelle 4-25: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erhöhte Körpertemperatur		386 11 (2,8)	Not reached [-; -]	395 6 (1,5)	Not reached [-; -]	1,89 [0,70; 5,10]	0,211

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-13: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur (MODIFY I)

Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-26: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erhöhte Körpertemperatur		395 10 (2,5)	Not reached [-; -]	378 8 (2,1)	Not reached [-; -]	1,16 [0,46; 2,94]	0,753

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

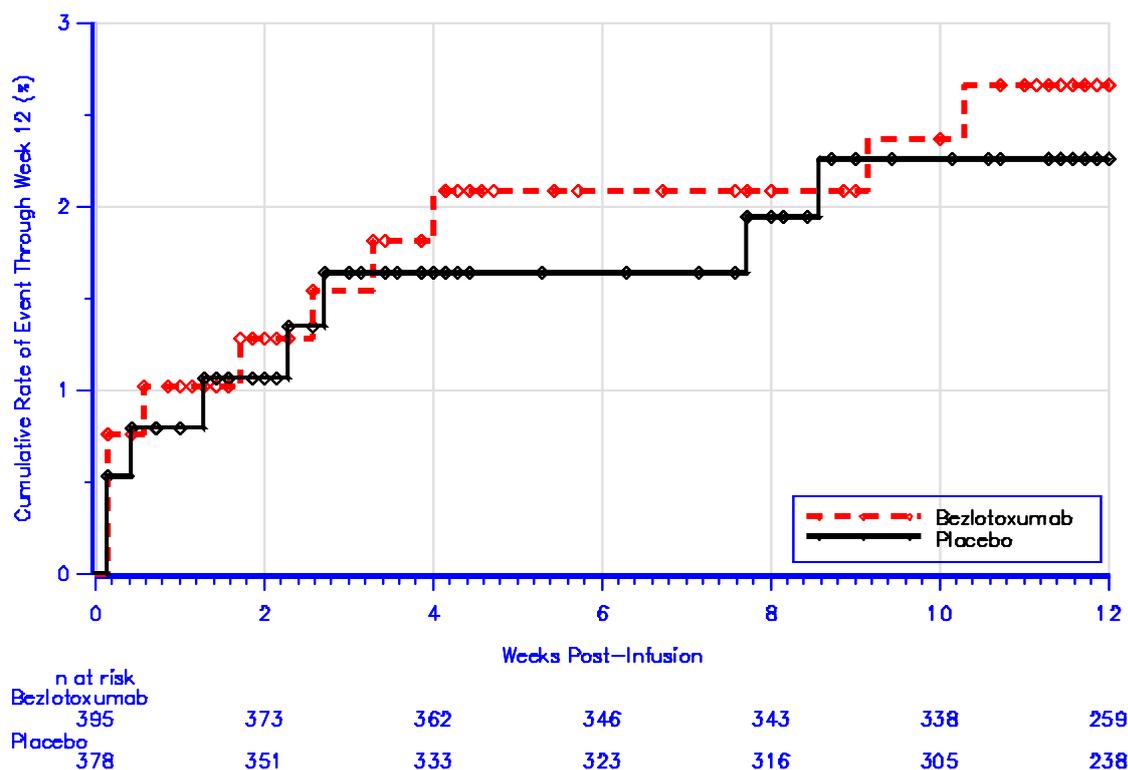
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-14: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Zeitpunkt mit erhöhter Körpertemperatur (MODIFY II)

Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

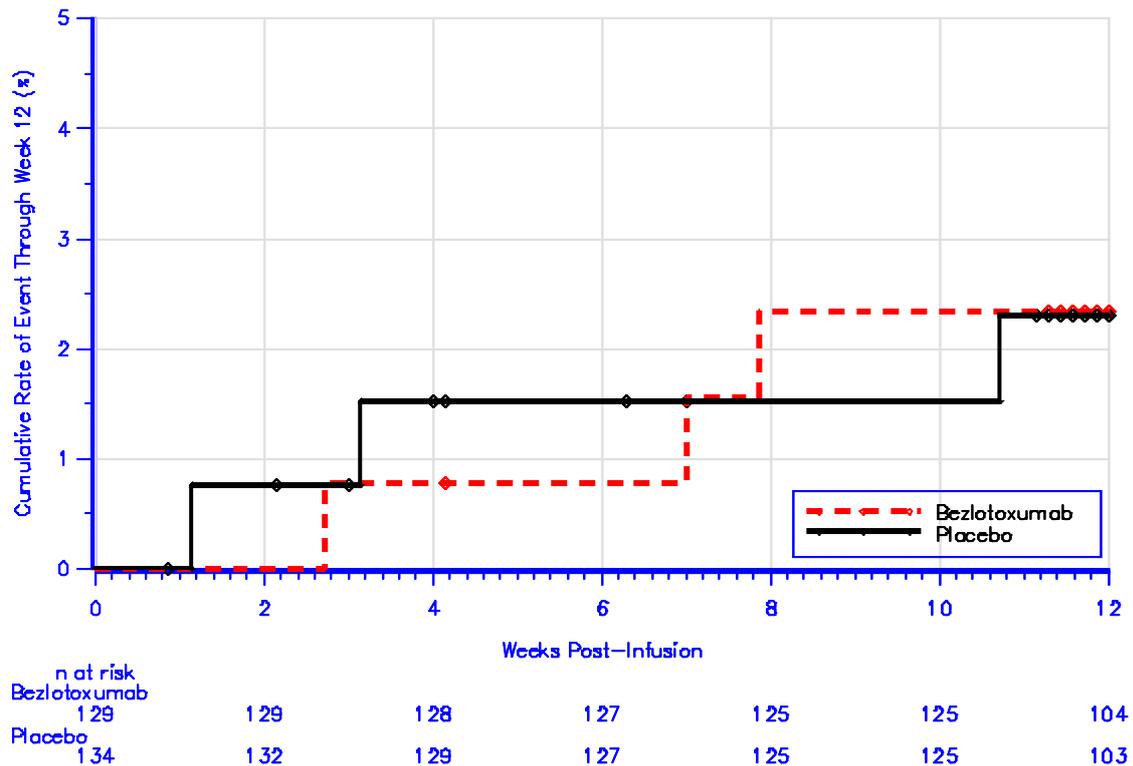
4.3.1.3.1.8 Hospitalisierungen – RCT**Nebenanalysen*****Ereigniszeitanalyse***

Die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse der Zeit bis zur Hospitalisierung (ambulant behandelte Patienten) für die Studien MODIFY I und MODIFY II sind in Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16 dargestellt. Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 1,00 (95 %-KI: [0,20; 4,95]; p=0,998) in MODIFY I bzw. 1,32 (95 %-KI: [0,46; 3,82]; p=0,603) in MODIFY II und war jeweils statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-27: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Hospitalisierung	129	3 (2,3)	Not reached [-; -]	134	3 (2,2)	Not reached [-; -]	1,00 [0,20; 4,95]	0,998	

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-15: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten (MODIFY I)
Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-28: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Hospitalisierung		122 8 (6,6)	Not reached [-; -]	119 6 (5,0)	Not reached [-; -]	1,32 [0,46; 3,82]	0,603

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

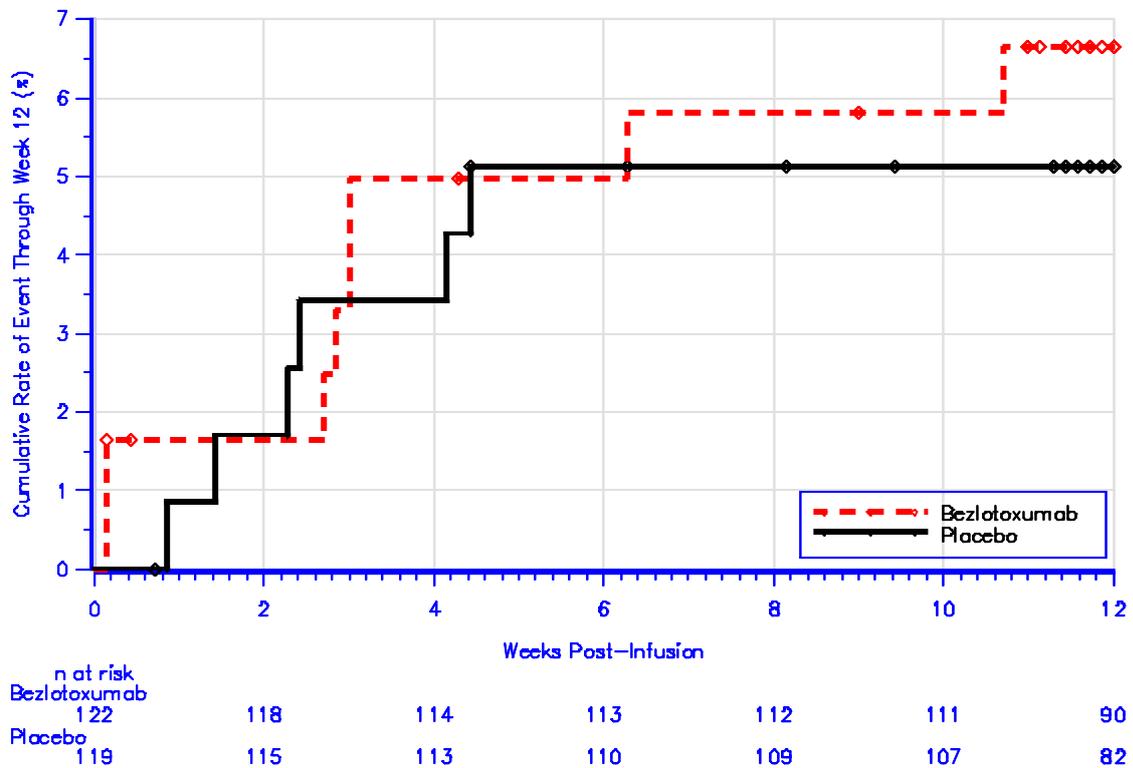
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

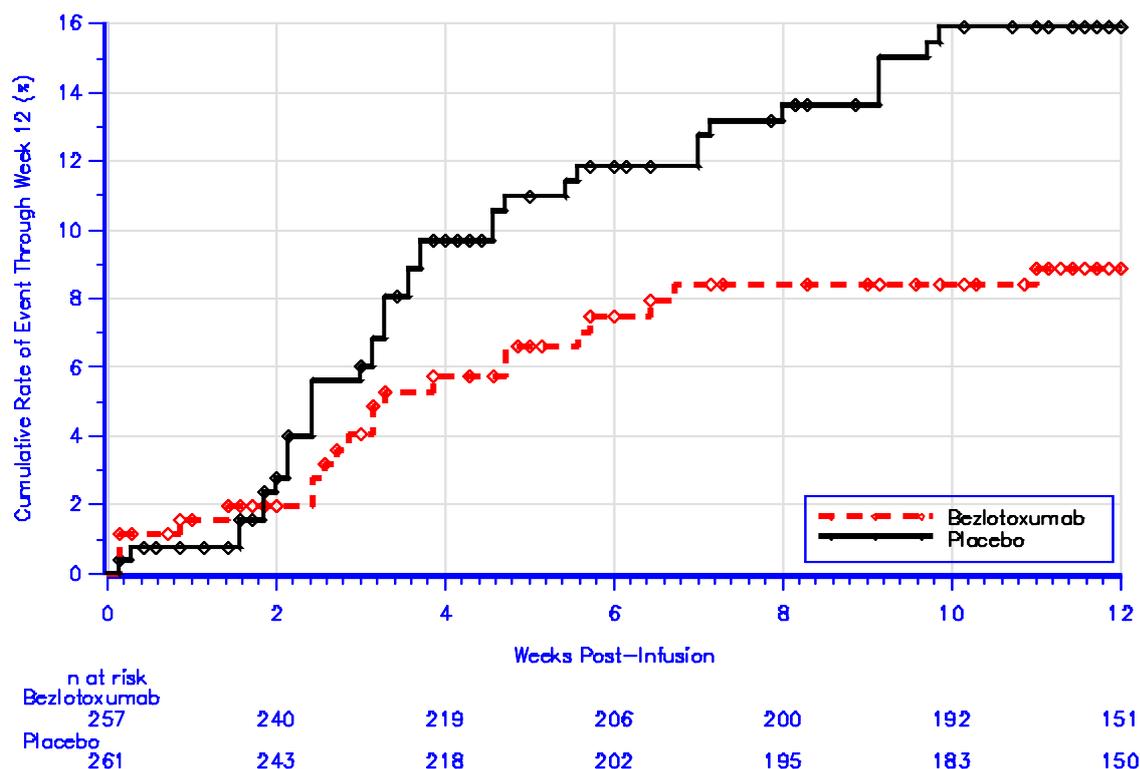
Abbildung 4-16: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, ambulant behandelte Patienten (MODIFY II)
 Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18 wiederum zeigen den Verlauf der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung (stationär behandelte Patienten). Die HR zum Unterschied zwischen Bezlotoxumab und Placebo betrug 0,53 (95 %-KI: [0,31; 0,91]; $p = 0,021$) in MODIFY I bzw. 0,52 (95 %-KI: [0,30; 0,87]; $p = 0,013$) in MODIFY II und war jeweils statistisch signifikant.

Tabelle 4-29: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Hospitalisierung		257	21 (8,2)	Not reached [-; -]	261	38 (14,6)	Not reached [-; -]	0,53 [0,31; 0,91]	0,021

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-17: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten (MODIFY I)
Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-30: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Hospitalisierung		273 22 (8,1)	Not reached [-; -]	259 38 (14,7)	Not reached [-; -]	0,52 [0,30; 0,87]	0,013

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

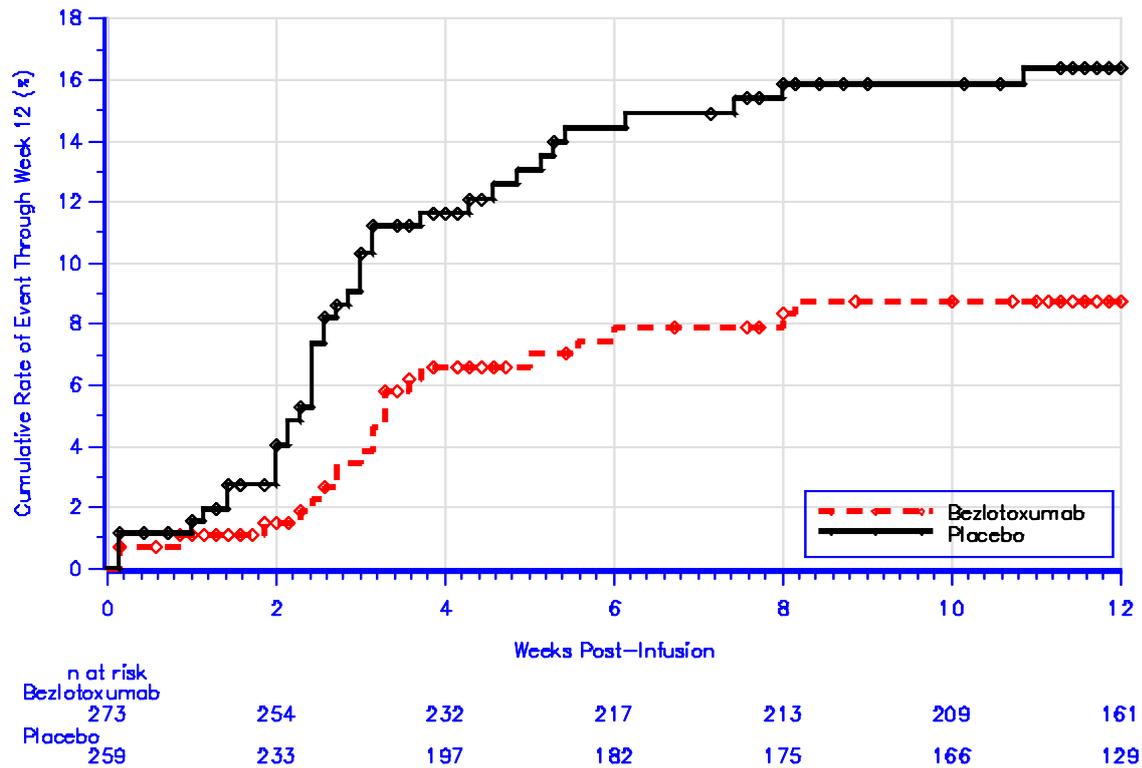
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-18: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Re-Hospitalisierung, stationär behandelte Patienten (MODIFY II) Analyse in der FAS-Population. FAS: Full Analysis Set

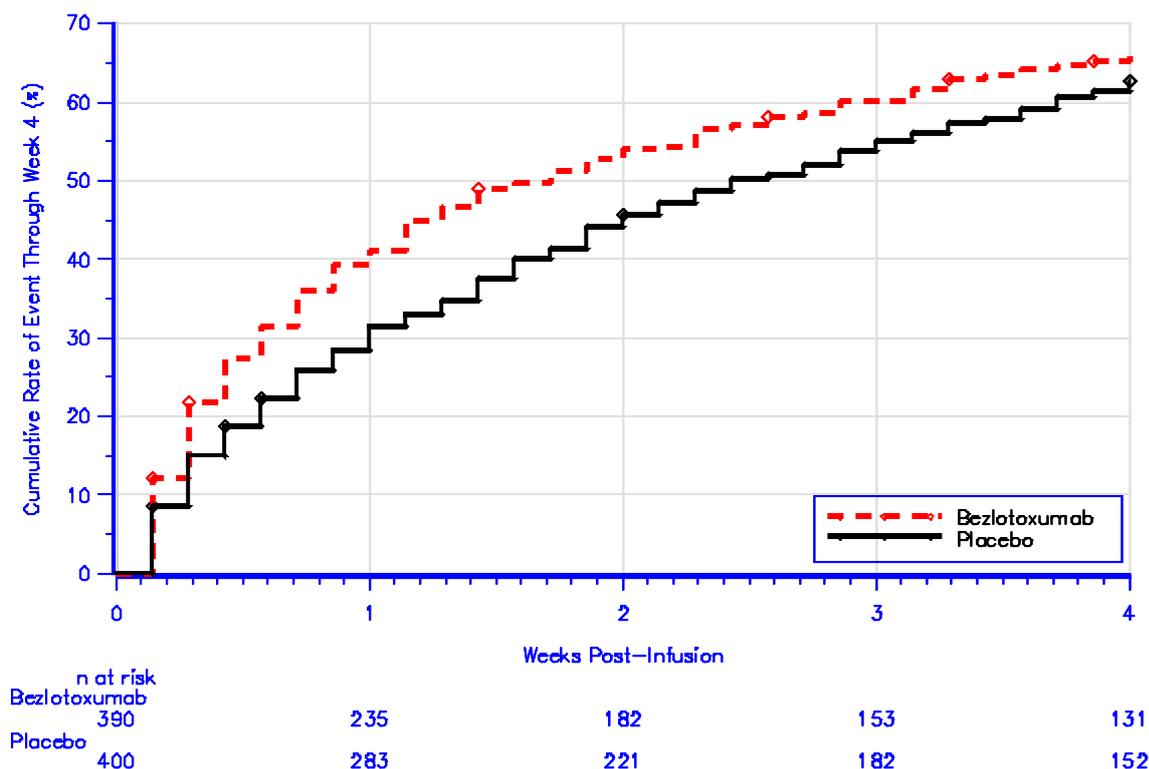
4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT**Nebenanalysen*****Ereigniszeitanalyse***

Die folgenden Abbildungen und Tabellen zeigen die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zum ersten Ereignis. Unabhängig davon, welche Untergruppe der UEs ausgewertet wurde, ergibt sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen der Bezlotoxumab- und der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-31: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4		390 255 (65,4)	1,7 [1,1; 2,3]	400 248 (62,0)	2,4 [2,0; 3,0]	1,18 [0,99; 1,41]	0,057

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

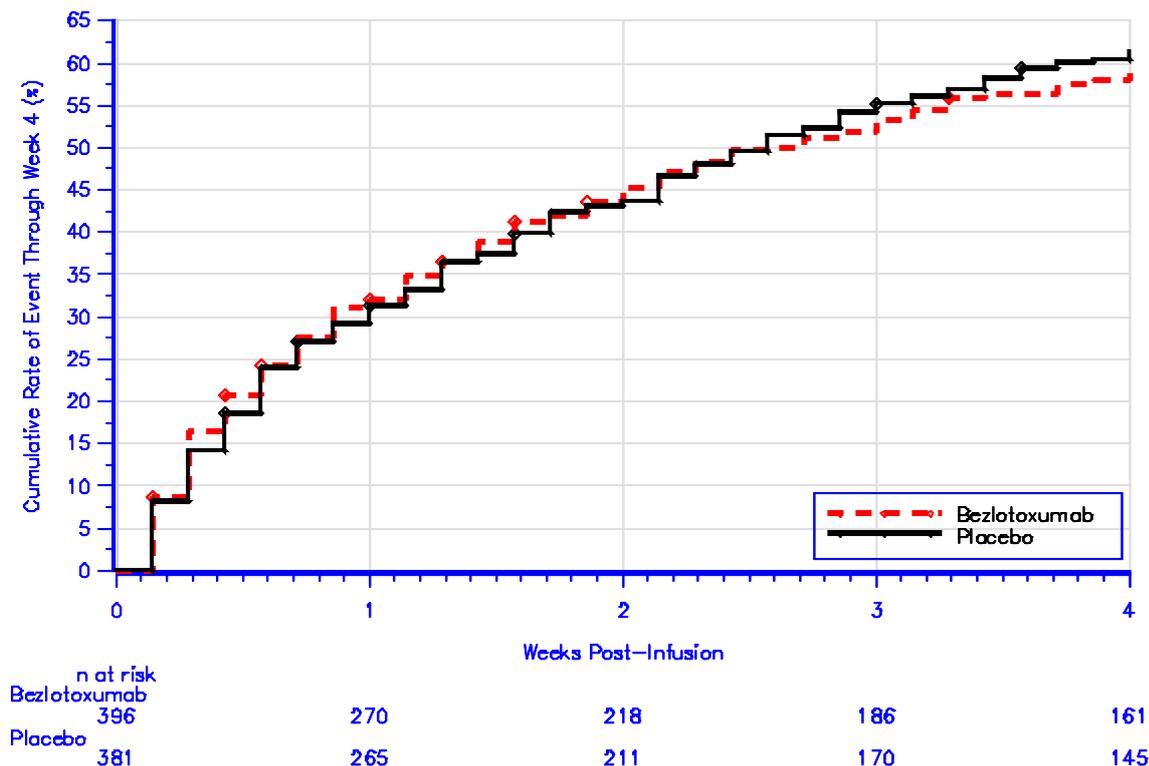
Abbildung 4-19: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 (MODIFY I)

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

Tabelle 4-32: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	396	230 (58,1)	2,7 [2,0; 3,3]	381	230 (60,4)	2,6 [2,1; 3,0]	0,96 [0,80; 1,16]	0,701

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



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

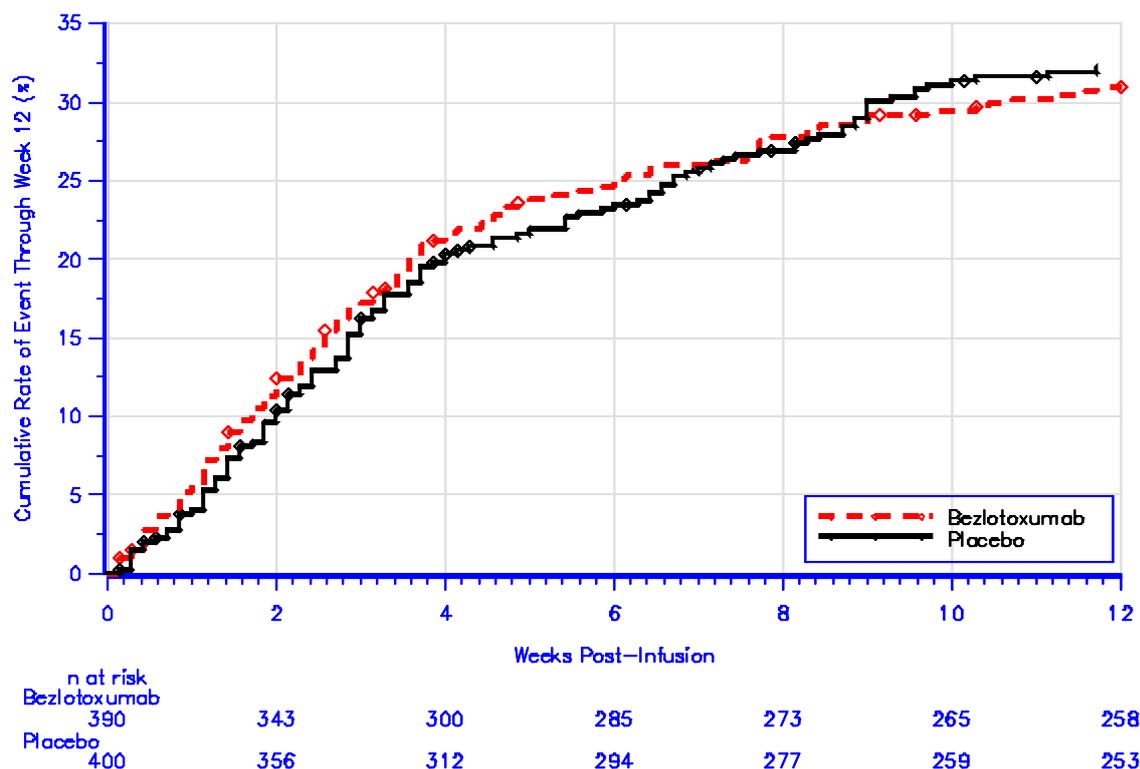
Abbildung 4-20: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE bis Woche 4 (MODIFY II)

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

Tabelle 4-33: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	390 120 (30,8)	Not reached [-; -]	400 126 (31,5)	Not reached [-; -]	0,98 [0,76; 1,26]	0,866

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-21: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 (MODIFY I)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-34: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	396	111 (28,0)	Not reached [-; -]	381	129 (33,9)	Not reached [-; -]	0,79 [0,61; 1,02]	0,069

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

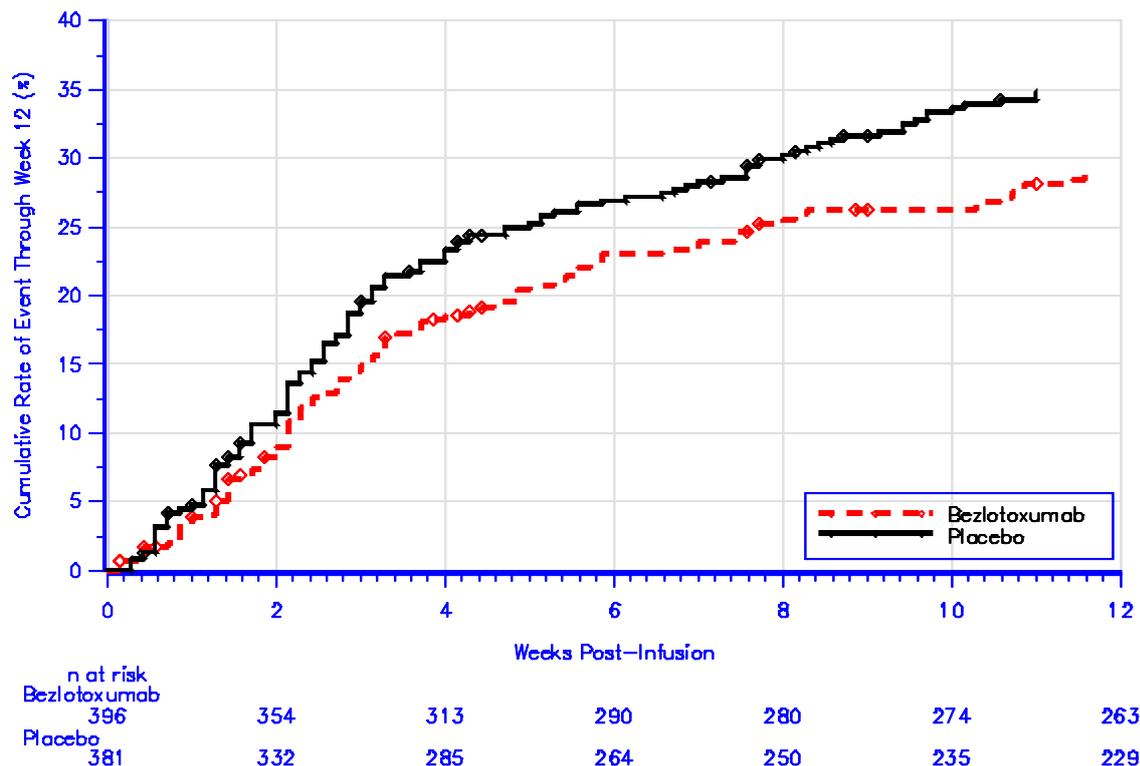
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

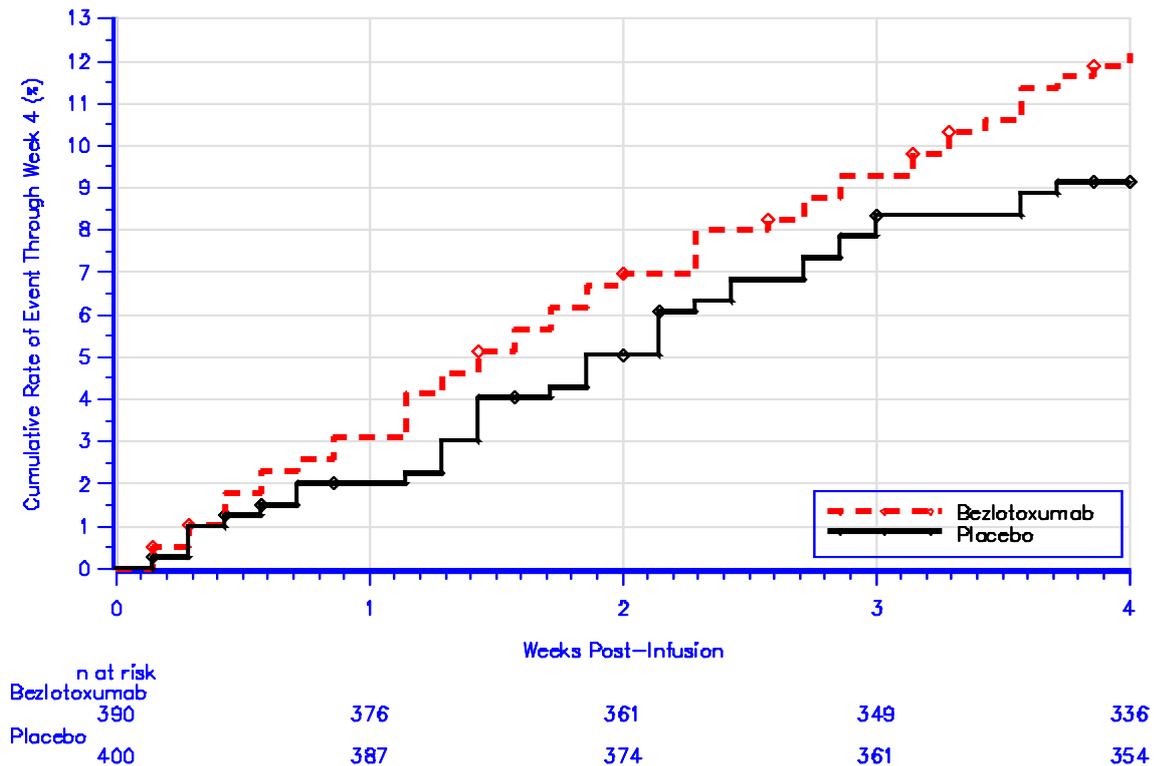
Abbildung 4-22: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE bis Woche 12 (MODIFY II)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-35: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4		390	47 (12,1)	Not reached [-; -]	400	36 (9,0)	Not reached [-; -]	1,35 [0,87; 2,08]	0,175

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



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

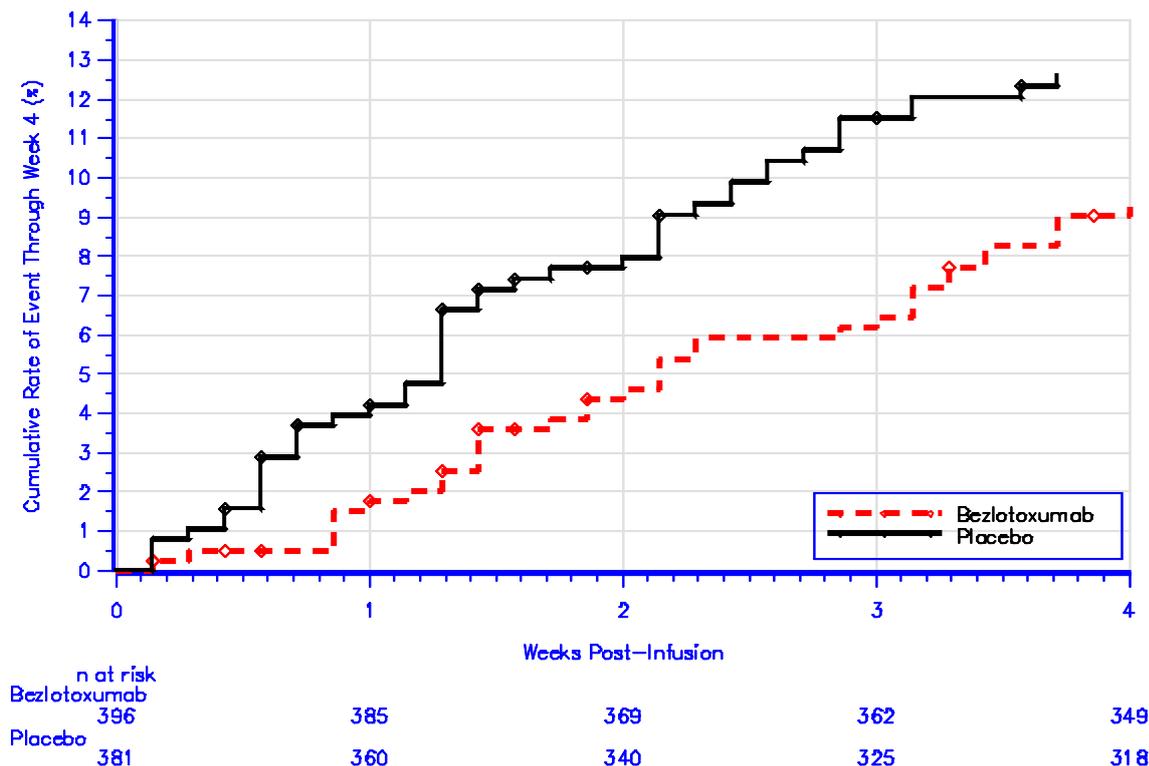
Abbildung 4-23: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 (MODIFY I)

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

Tabelle 4-36: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab			Placebo			Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4		396	36 (9,1)	Not reached [-; -]	381	47 (12,3)	Not reached [-; -]	0,71 [0,46; 1,09]	0,118

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



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-24: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE bis Woche 4 (MODIFY II)

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

Tabelle 4-37: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4		390 32 (8,2)	Not reached [-; -]	400 20 (5,0)	Not reached [-; -]	1,67 [0,95; 2,92]	0,073

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

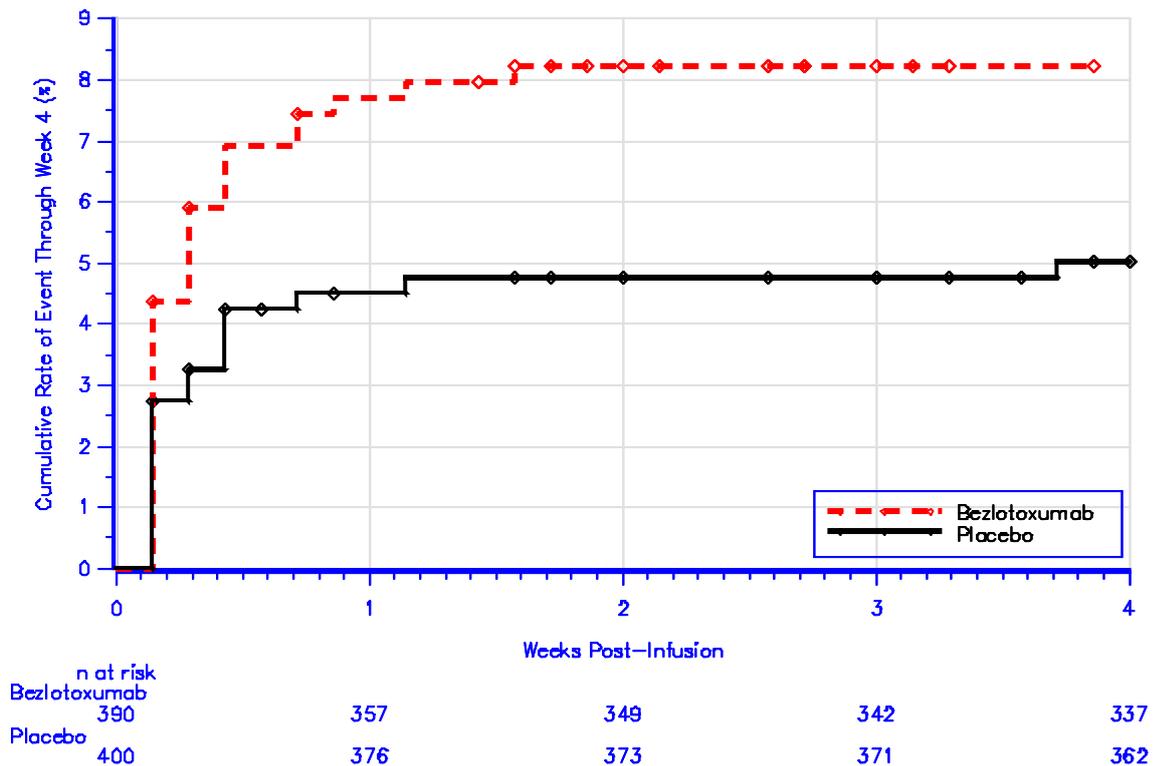
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

Abbildung 4-25: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 (MODIFY I)
 Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-38: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bis Woche 4		396 27 (6,8)	Not reached [-; -]	381 26 (6,8)	Not reached [-; -]	0,99 [0,58; 1,70]	0,975

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

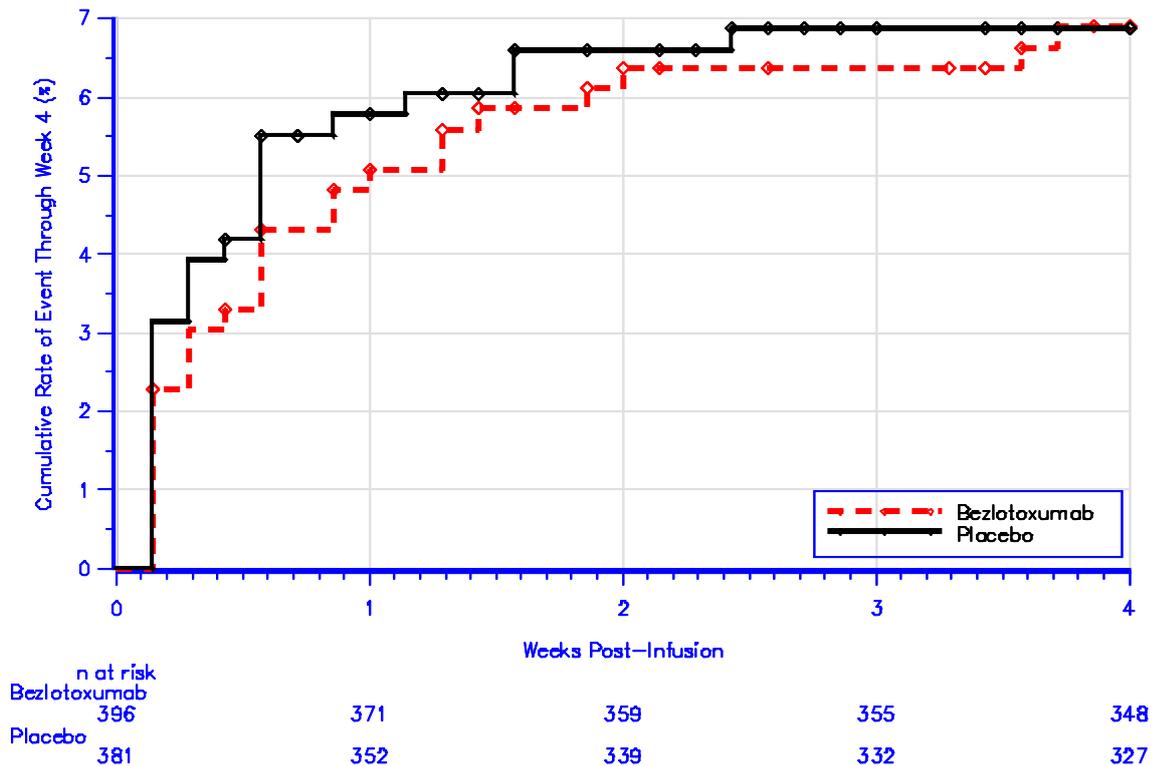
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-26: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der bis zum ersten therapiebedingten UE bis Woche 4 (MODIFY II)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-39: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie:	MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	390	4 (1,0) Not reached [-; -]	400	1 (0,3) Not reached [-; -]	4,10 [0,46; 36,69]	0,207

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

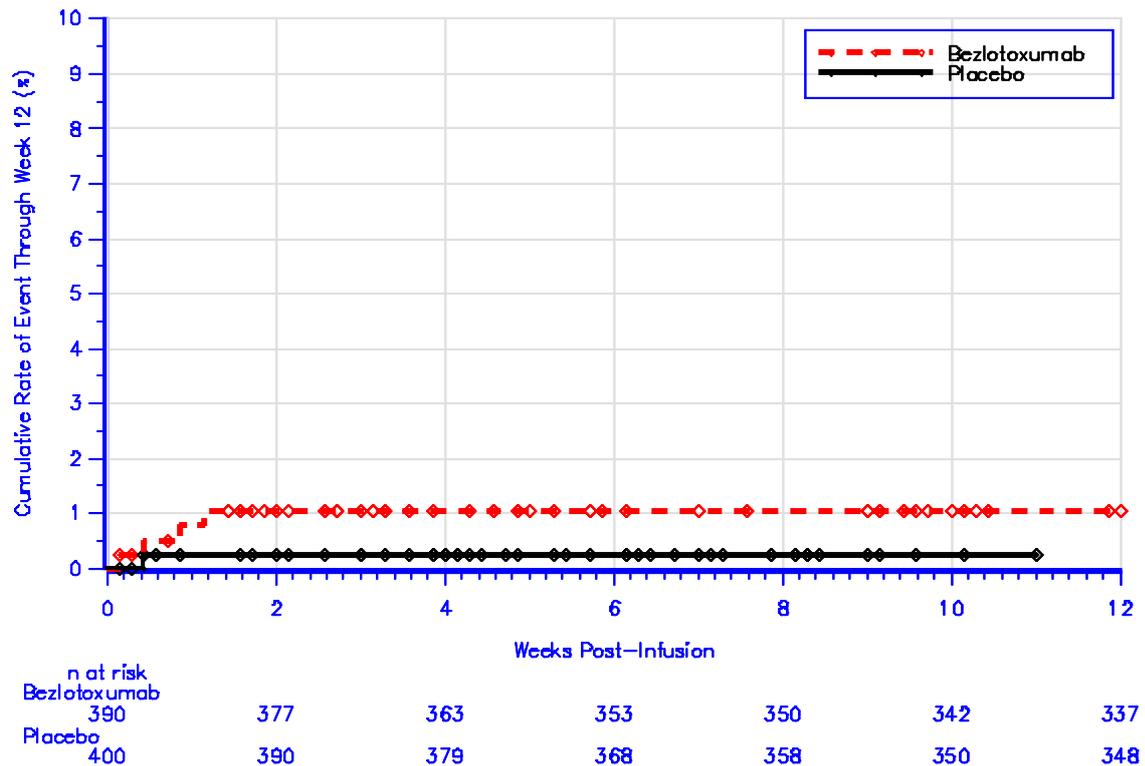
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

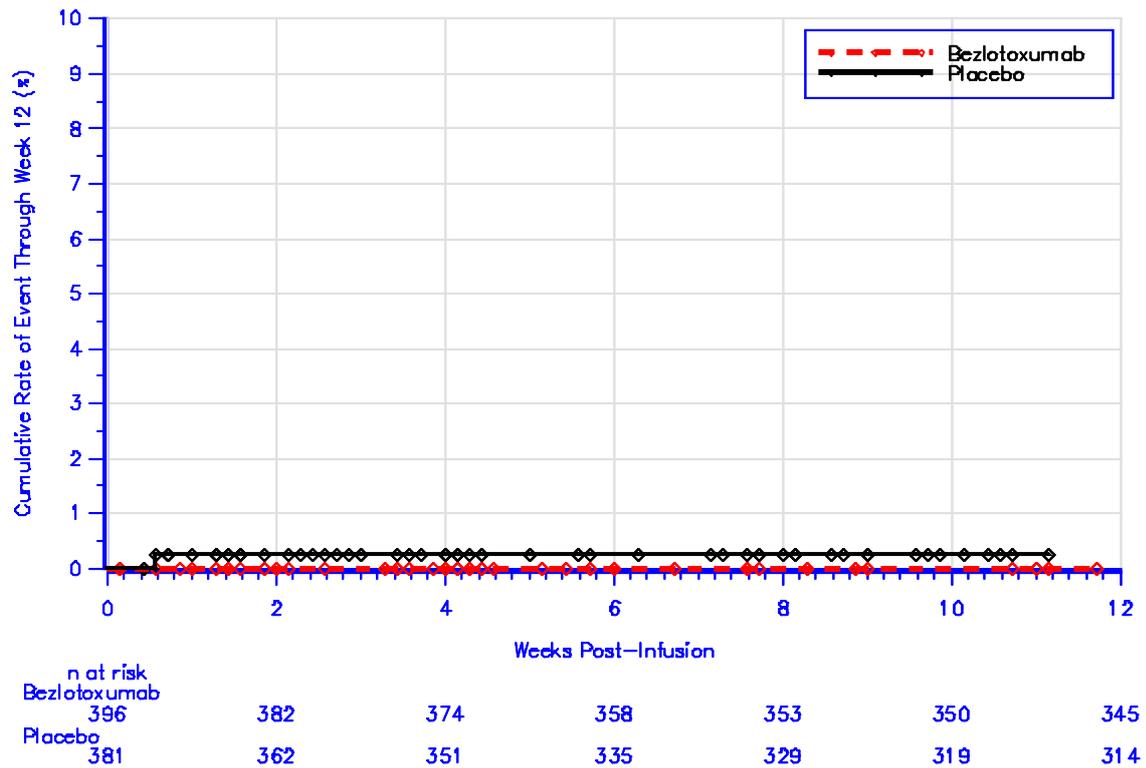
Abbildung 4-27: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 (MODIFY I)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-40: Ereigniszeitanalyse – Ergebnisse für Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie:	MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 12	396 0 (0,0)	Not reached [-; -]	381 1 (0,3)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)
 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
 c: Kaplan-Meier-Methode
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
 KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).



Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

Abbildung 4-28: Ereigniszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten therapiebedingten SUE bis Woche 12 (MODIFY II)

Analyse in der APaT-Population. APaT: All Patients as Treated; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgende Tabelle 4-41 bzw. Tabelle 4-42 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Subgruppenanalysen der Studie MODIFY I bzw. MODIFY II für jede einzelne Studie.

Tabelle 4-41: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe													
	Endpunkte	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region ^b	Schwere der CDI	Risiko des Wiederauftretens der CDI	Land	Hospitalisierungsstatus	Ribotyp 027	Epidemischer Stamm ^c	Hypervirulenter Stamm ^d	Vorgeschichte der CDI	Immunsupprimiert	Standard-Antibiotikatherapie / SoC
Mortalität														
Gesamtmortalität	0,823	0,750	0,932	0,214	0,516									
Morbidität														
Wiederauftreten der CDI	0,012^e	0,039^e	0,536	0,286	0,526	0,716	0,814	0,625	0,931	0,511	0,661	0,926	0,219	
Wiederauftreten der Diarrhö	0,091	0,662	0,637	0,913	0,685									
Globale Heilung	0,008^e	0,022^e	0,576	0,359	0,333	0,978	0,500	0,665	0,901	0,421	0,800	0,762	0,807	
Klinische Heilung	0,740	0,918	0,538	0,767	0,968									
Schmerz	0,550	0,403	0,310	0,277	0,772									
Fieber	0,716	0,426	0,764	0,507	0,214									
Erhöhte Körpertemperatur	0,932	0,524	0,018^e	0,925	0,044^e									
Re-Hospitalisierung (stationär)	0,260	0,828	0,384	0,832	0,592									
Hospitalisierung (ambulant)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.									
Unerwünschte Ereignisse														
Unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,969	0,937	0,411	0,624	0,661									
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,773	0,962	0,303	0,944	0,241									
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 12 Wochen nach Infusion	0,175	0,601	0,584	0,629	0,008^e									
Schweres unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,335	0,802	0,933	0,374	0,119									
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,868	0,217	0,146	0,431	0,342									

Studie: MODIFY I ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe													
	Endpunkte	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region ^b	Schwere der CDI	Risiko des Wiederauftretens der CDI	Land	Hospitalisierungsstatus	Ribotyp 027	Epidemischer Stamm ^c	Hypervirulenter Stamm ^d	Vorgeschichte der CDI	Immunsupprimiert	Standard-Antibiotikatherapie / SoC
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 12 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								

a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)

b: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA

c: Epidemischer Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 014, 002, 001, 106 und 020

d: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244

e: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

Leere Zellen bedeuten, dass die Subgruppenanalyse nicht geplant war

CDI: Clostridium difficile Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-42: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe													
	Endpunkte	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region ^b	Schwere der CDI	Risiko des Wiederauftretens der CDI	Land	Hospitalisierungsstatus	Ribotyp 027	Epidemischer Stamm ^c	Hypervirulenter Stamm ^d	Vorgeschichte der CDI	Immunsupprimiert	Standard-Antibiotikatherapie / SoC
Mortalität														
Gesamtmortalität	0,668	0,034^e	0,683	0,330	0,637									
Morbidität														
Wiederauftreten der CDI	0,276	0,288	0,529	0,862	0,056	0,970	0,659	0,487	0,145	0,648	0,446	0,299	0,614	
Wiederauftreten der Diarrhö	0,302	0,108	0,979	0,526	0,232									
Globale Heilung	0,217	0,211	0,006^e	0,244	0,099	0,942	0,586	0,828	0,156	0,938	0,361	0,329	0,664	
Klinische Heilung	0,982	0,888	0,020^e	0,215	0,565									
Schmerz	0,273	0,676	0,514	0,944	0,093									
Fieber	0,971	0,873	0,876	0,772	0,559									
Erhöhte Körpertemperatur	0,037^e	0,877	0,327	0,935	n.a.									
Re-Hospitalisierung (stationär)	0,028^e	0,287	0,818	0,737	0,309									
Hospitalisierung (ambulant)	n.c.	n.c.	0,137	n.c.	0,704									
Unerwünschte Ereignisse														
Unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,802	0,921	0,346	0,271	0,020^e									
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,786	0,284	0,278	0,366	0,979									
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 12 Wochen nach Infusion	0,987	0,604	0,592	0,959	0,594									
Schweres unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,875	0,037^e	0,151	0,154	0,886									
Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	0,553	0,708	0,699	0,079	0,201									

Studie: MODIFY II ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe													
	Endpunkte	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region ^b	Schwere der CDI	Risiko des Wiederauftretens der CDI	Land	Hospitalisierungsstatus	Ribotyp 027	Epidemischer Stamm ^c	Hypervirulenter Stamm ^d	Vorgeschichte der CDI	Immunsupprimiert	Standard-Antibiotikatherapie / SoC
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								
Therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von 12 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse innerhalb von 4 Wochen nach Infusion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.								

a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)

b: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA

c: Epidemischer Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 014, 002, 001, 106 und 020

d: Hypervirulenter Stamm beinhaltet die Ribotypen 027, 078 und 244

e: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

Leere Zellen bedeuten, dass die Subgruppenanalyse nicht geplant war

CDI: Clostridium difficile Infektion; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Studie MODIFY I mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)**Endpunkt: Wiederauftreten der CDI**

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Wiederauftreten der CDI	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	201	39 (19,4)	196	43 (21,9)	0,91 [0,62; 1,34]	0,638	-1,91 [-9,93; 6,10]	0,012
≥ 65 Jahre	185	28 (15,1)	199	66 (33,2)	0,45 [0,31; 0,67]	< 0,001	-18,37 [-26,71; -9,88]	(84,08 %)
Geschlecht								
Männlich	157	27 (17,2)	172	34 (19,8)	0,92 [0,57; 1,49]	0,747	-1,41 [-9,92; 7,17]	0,039
Weiblich	229	40 (17,5)	223	75 (33,6)	0,50 [0,36; 0,70]	< 0,001	-17,11 [-25,00; -9,15]	(76,47 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.								

Endpunkt: Globale Heilung

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

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Globale Heilung	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	201	118 (58,7)	196	123 (62,8)	0,93 [0,80; 1,09]	0,384	-4,29 [-13,86; 5,38]	0,008
≥ 65 Jahre	185	114 (61,6)	199	95 (47,7)	1,30 [1,08; 1,57]	0,006	14,27 [4,25; 23,97]	(85,88 %)
Geschlecht								
Männlich	157	92 (58,6)	172	106 (61,6)	0,93 [0,78; 1,11]	0,430	-4,30 [-14,97; 6,49]	0,022
Weiblich	229	140 (61,1)	223	112 (50,2)	1,24 [1,05; 1,46]	0,012	11,83 [2,63; 20,82]	(81,00 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.								

Endpunkt: Erhöhte Körpertemperatur

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Erhöhte Körpertemperatur	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Region ^f								
WHO-Stratum A	355	11 (3,1)	363	3 (0,8)	3,26 [1,13; 9,42]	0,029	2,24 [0,22; 4,77]	0,018
Andere	31	0 (0,0)	32	3 (9,4)	0,15 [0,01; 1,52]	0,108	-8,96 [-24,74; 3,67]	(82,14 %)
Risiko des Wiederauftretens der CDI								
niedrig	98	1 (1,0)	100	3 (3,0)	0,29 [0,04; 2,19]	0,232	-2,42 [-8,56; 2,47]	0,044
hoch	288	10 (3,5)	295	3 (1,0)	3,09 [1,02; 9,31]	0,045	2,45 [0,05; 5,45]	(75,31 %)
<p>a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)</p> <p>f: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA</p> <p>CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization.</p>								

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „SUE bis Woche 12“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d		
Risiko des Wiederauftretens der CDI								
niedrig	98	29 (29,6)	101	16 (15,8)	1,87 [1,08; 3,22]	0,023	13,75 [2,13; 25,31]	0,008
hoch	292	91 (31,2)	299	110 (36,8)	0,85 [0,68; 1,06]	0,160	-5,62 [-13,21; 2,02]	(85,58 %)
<p>a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen</p> <p>d: CSZ-Methode</p> <p>e: Methode nach Miettinen und Nurminen</p> <p>CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall.</p>								

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Studie MODIFY II mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Endpunkt: Gesamtmortalität

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Todesfall	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Geschlecht								
Männlich	181	17 (9,4)	153	13 (8,5)	1,15 [0,59; 2,27]	0,680	1,28 [-5,31; 7,70]	0,034
Weiblich	215	7 (3,3)	228	20 (8,8)	0,36 [0,16; 0,83]	0,016	-5,74 [-10,69; -1,34]	(77,75 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.								

Endpunkt: Globale Heilung

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Globale Heilung	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Region ^f								
WHO-Stratum A	306	205 (67,0)	288	136 (47,2)	1,41 [1,22; 1,63]	< 0,001	19,54 [11,62; 27,22]	0,006
Andere	89	59 (66,3)	90	61 (67,8)	1,00 [0,81; 1,22]	0,980	-0,18 [-13,76; 13,43]	(86,63 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) f: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization.								

Endpunkt: Klinische Heilung

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Klinische Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Klinische Heilung	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Region ^f								
WHO-Stratum A	306	253 (82,7)	288	214 (74,3)	1,11 [1,02; 1,21]	0,013	8,45 [1,90; 15,10]	0,020
Andere	89	73 (82,0)	90	80 (88,9)	0,94 [0,83; 1,06]	0,279	-5,69 [-16,31; 4,77]	(81,45 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) f: Das WHO-Stratum A beinhaltet Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und USA KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization.								

Endpunkt: Erhöhte Körpertemperatur

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Erhöhte Körpertemperatur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Erhöhte Körpertemperatur	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	190	6 (3,2)	172	1 (0,6)	4,08 [0,92; 18,11]	0,065	2,71 [-0,24; 6,45]	0,037
≥ 65 Jahre	205	4 (2,0)	206	7 (3,4)	0,53 [0,16; 1,76]	0,300	-1,66 [-5,50; 1,76]	(77,08 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.								

Endpunkt: Hospitalisierungen

Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Re-Hospitalisierungen (stationär)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Re-Hospitalisierung	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	110	10 (9,1)	105	8 (7,6)	1,25 [0,52; 3,03]	0,614	1,92 [-5,90; 10,03]	0,028
≥ 65 Jahre	163	12 (7,4)	154	30 (19,5)	0,37 [0,20; 0,70]	0,002	-12,39 [-20,23; -5,01]	(79,32 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.								

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „UE bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Risiko des Wiederauftretens der CDI								
niedrig	91	53 (58,2)	91	41 (45,1)	1,29 [0,97; 1,72]	0,084	13,19 [-1,37; 27,20]	0,020
hoch	305	177 (58,0)	290	189 (65,2)	0,89 [0,78; 1,01]	0,078	-7,14 [-14,87; 0,69]	(81,65 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: CSZ-Methode e: Methode nach Miettinen und Nurminen CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall.								

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Schwere UE bis Woche 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Schweres unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Geschlecht								
Männlich	181	26 (14,4)	153	21 (13,7)	1,05 [0,61; 1,78]	0,912	0,64 [-7,11; 8,13]	0,037
Weiblich	215	10 (4,7)	228	26 (11,4)	0,41 [0,20; 0,83]	0,009	-6,75 [-12,07; -1,75]	(77,09 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II)								
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)								
c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen								
d: CSZ-Methode								
e: Methode nach Miettinen und Nurminen								
KI: Konfidenzintervall.								

Anhang 4-G: Weitere Subgruppenanalysen

Nachfolgend werden Subgruppen der Einzelstudien MODIFY I und MODIFY II dargestellt, welche in der IPD-Meta-Analyse einen positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) aufweisen, jedoch nicht auf Einzelstudienebene selbst.

Ergebnisse für Subgruppenanalysen der MODIFIY I Studie, welche in der IPD-Meta-Analyse einen positiven Interaktionstest aufweisen ($p < 0,05$), jedoch nicht in der MODIFIY I Studie selbst

Endpunkt: Re-Hospitalisierung

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Re-Hospitalisierung“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Re-Hospitalisierung	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	122	11 (9,0)	107	12 (11,2)	0,80 [0,36; 1,77]	0,576	-2,23 [-10,74; 5,76]	0,260
≥ 65 Jahre	135	10 (7,4)	154	26 (16,9)	0,44 [0,22; 0,87]	0,018	-9,69 [-17,37; -2,12]	(21,21 %)

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 4

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 4“ nach Risiko des Wiederauftreten der CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY I)

Studie: MODIFY I ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Unerwünschtes Ereignis bis Woche 4	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Risiko des Wiederauftretens der CDI								
niedrig	98	63 (64,3)	101	59 (58,4)	1,10 [0,88; 1,37]	0,531	5,87 [-7,68; 19,19]	0,661
hoch	292	192 (65,8)	299	189 (63,2)	1,04 [0,92; 1,17]	0,541	2,54 [-5,18; 10,23]	(0,00 %)
a: Database Lock Date: 18FEB2015 (MODIFY I) b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: CSZ-Methode e: Methode nach Miettinen und Nurminen CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization.								

Ergebnisse für Subgruppenanalysen der MODIFY II Studie, welche in der IPD-Meta-Analyse einen positiven Interaktionstest aufweisen ($p < 0,05$), jedoch nicht in der MODIFY II Studie selbst

Endpunkt: Wiederauftreten der CDI

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Wiederauftreten der CDI“ nach Alter und Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^c	
Wiederauftreten der CDI	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	190	30 (15,8)	172	36 (20,9)	0,75 [0,49; 1,15]	0,181	-5,35 [-13,48; 2,52]	0,276
≥ 65 Jahre	205	32 (15,6)	206	61 (29,6)	0,54 [0,37; 0,79]	0,002	-13,28 [-21,25; -5,30]	(15,75 %)
Geschlecht								
Männlich	182	29 (15,9)	152	31 (20,4)	0,75 [0,47; 1,19]	0,216	-5,21 [-13,75; 3,05]	0,288
Weiblich	213	33 (15,5)	226	66 (29,2)	0,54 [0,38; 0,78]	0,001	-13,27 [-20,89; -5,64]	(11,37 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care; WHO: World Health Organization.								

Endpunkt: Globale Heilung

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für „Globale Heilung“ nach Alter und Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MODIFY II)

Studie: MODIFY II ^a	Bezlotoxumab		Placebo		Bezlotoxumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktions-Test (I ²)
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		Adjustierte Risikodifferenz ^e	
Globale Heilung	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	[95 %-KI]	
Alter								
< 65 Jahre	190	127 (66,8)	172	97 (56,4)	1,18 [1,01; 1,40]	0,043	10,42 [0,36; 20,33]	0,217
≥ 65 Jahre	205	137 (66,8)	206	100 (48,5)	1,37 [1,16; 1,63]	< 0,001	18,21 [8,69; 27,41]	(34,35 %)
Geschlecht								
Männlich	182	115 (63,2)	152	83 (54,6)	1,18 [0,98; 1,42]	0,074	9,76 [-0,83; 20,18]	0,211
Weiblich	213	149 (70,0)	226	114 (50,4)	1,38 [1,18; 1,61]	< 0,001	19,04 [9,92; 27,86]	(35,98 %)
a: Database Lock Date: 10AUG2015 (MODIFY II) b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie / SoC (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär) CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care.								

Anhang 4-H: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse

Im Folgenden werden zu den Subgruppen der IPD-Meta-Analyse mit signifikantem Interaktionstest Forest-Plots dargestellt. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass anders als in der „klassischen“ Meta-Analyse die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt werden; diese Art der Darstellung dient vornehmlich der Beurteilung der Varianz zwischen den Studien, die in der IPD-Meta-Analyse aber bereits als Effekt berücksichtigt ist. Um den formalen Vorgaben des G-BA Genüge zu tun, erfolgt hier eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen der IPD-Meta-Analyse als Forest-Plot.

Für die Nachvollziehbarkeit wurden die Subgruppenergebnisse mit signifikantem Interaktionstest der Einzelstudien in Abschnitt 4.3.1.3.2 ergänzt. Zusätzlich wurden die Subgruppen, welche in der IPD-Meta-Analyse einen signifikanten Interaktionstest aufweisen, jedoch nicht auf Einzelstudienebene selbst, in Anhang 4-G dargestellt.

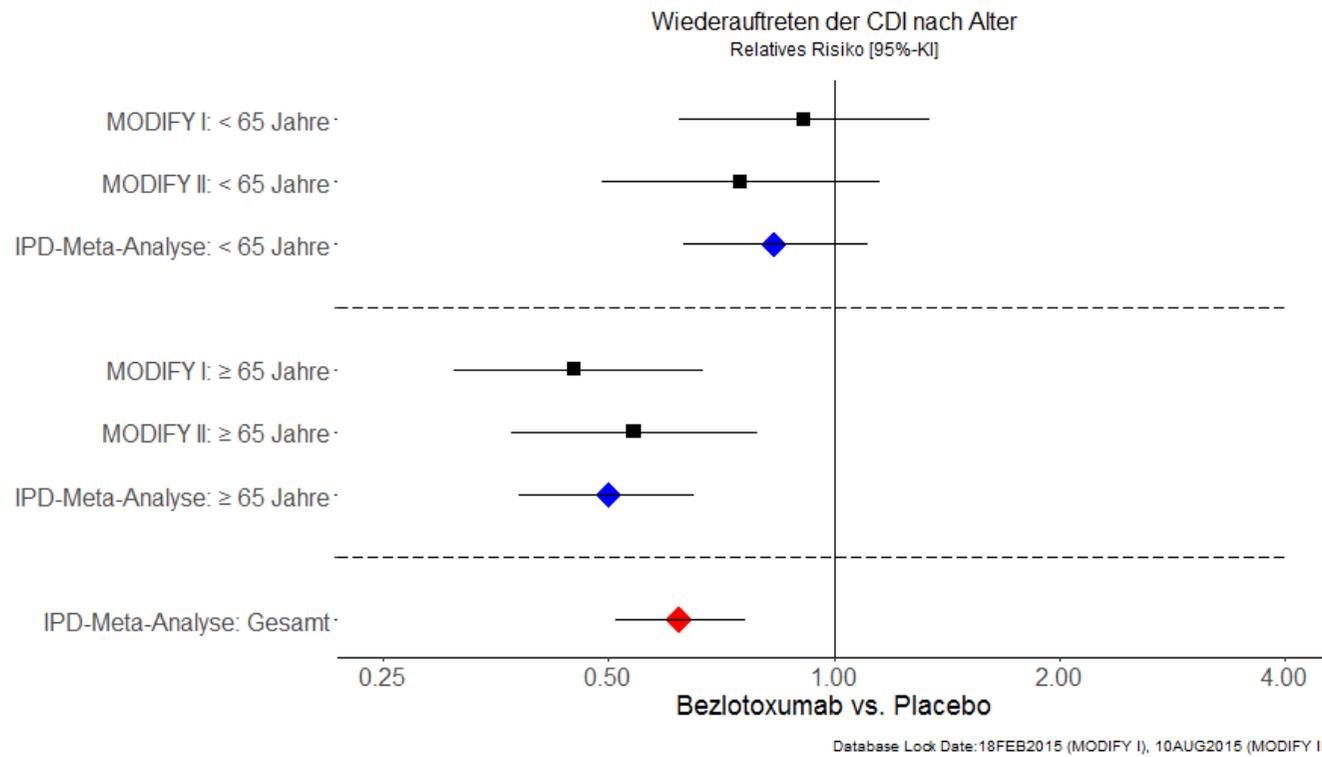


Abbildung 4-29: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Wiederauftreten der CDI" nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

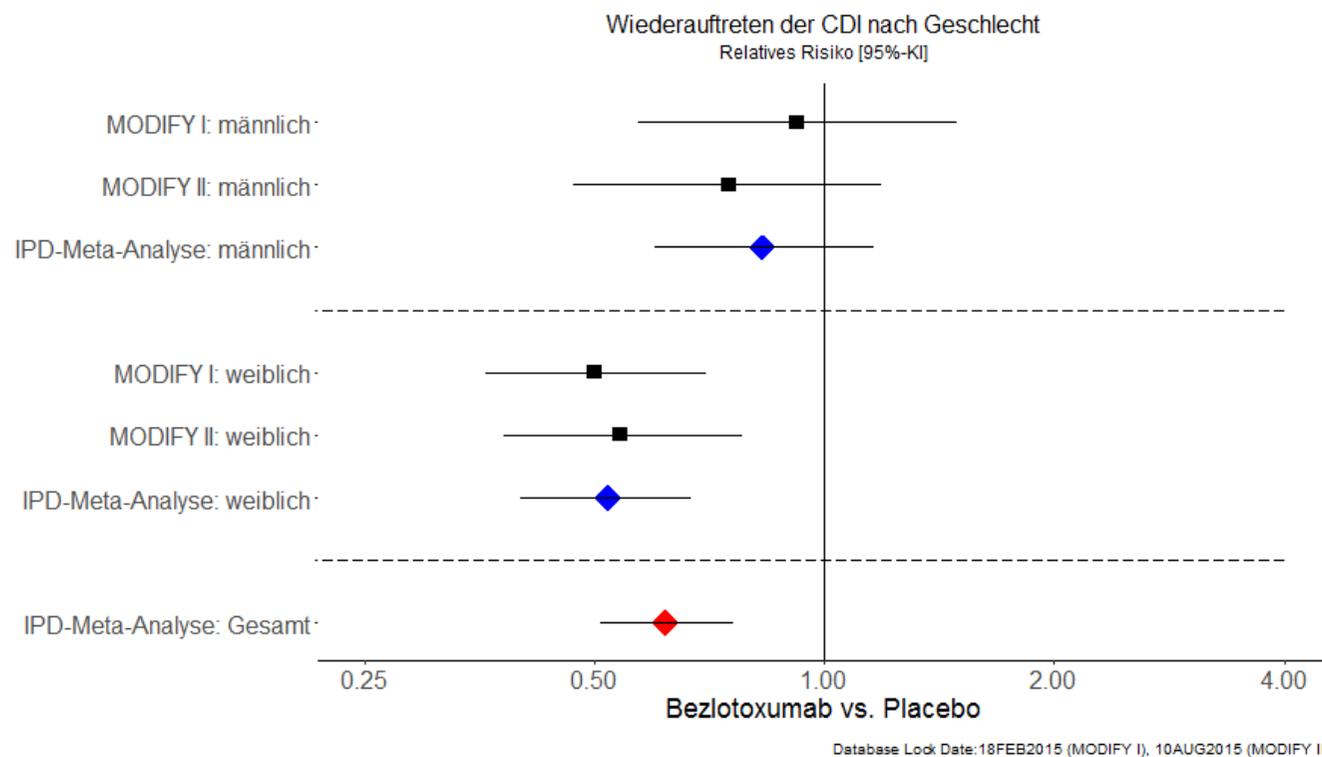


Abbildung 4-30: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Wiederauftreten der CDI" nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

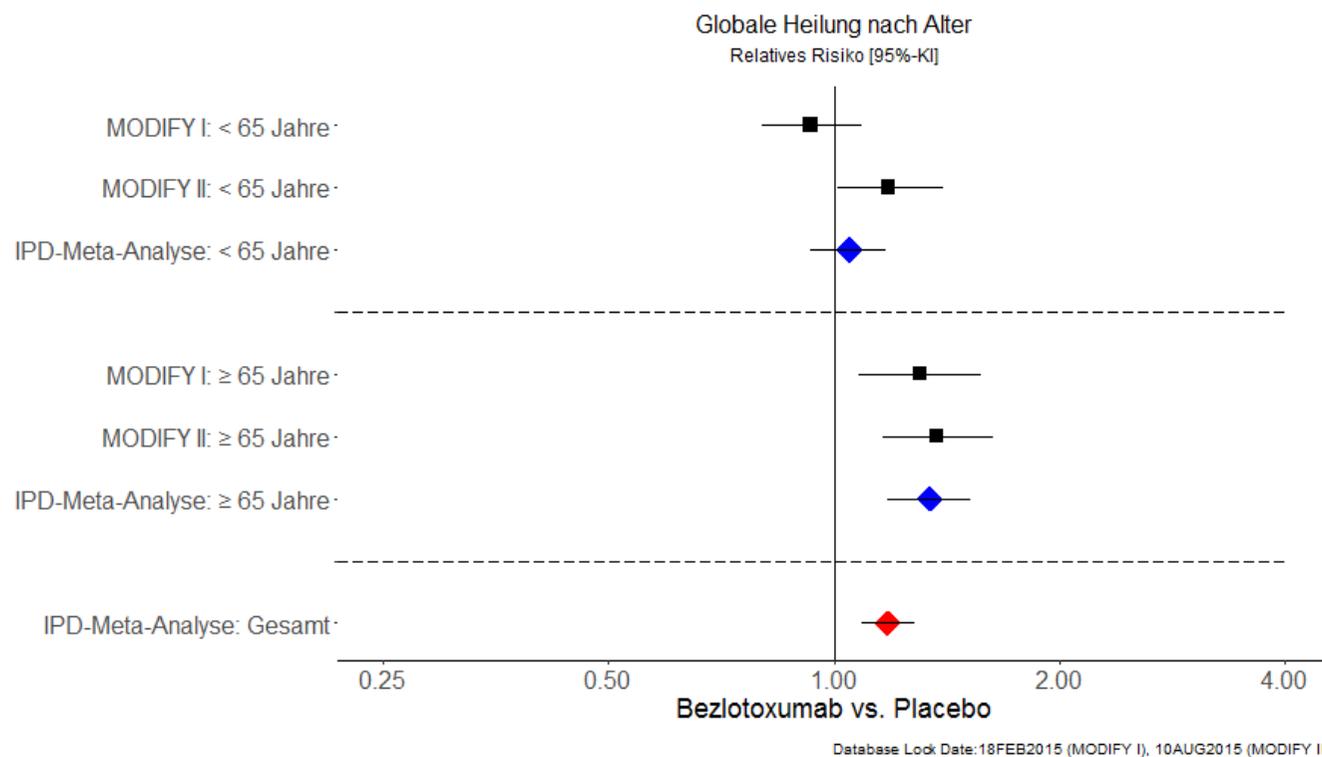


Abbildung 4-31: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Globale Heilung" nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

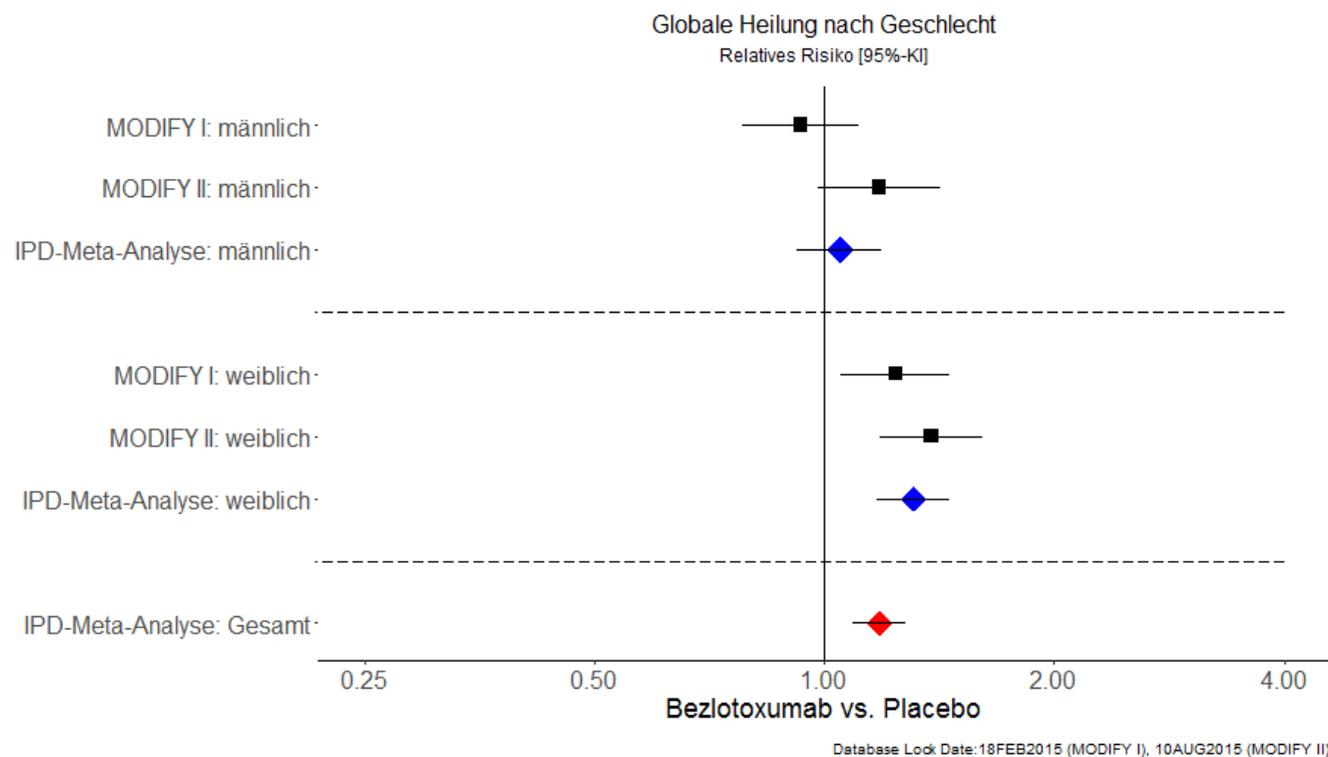


Abbildung 4-32: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Globale Heilung" nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

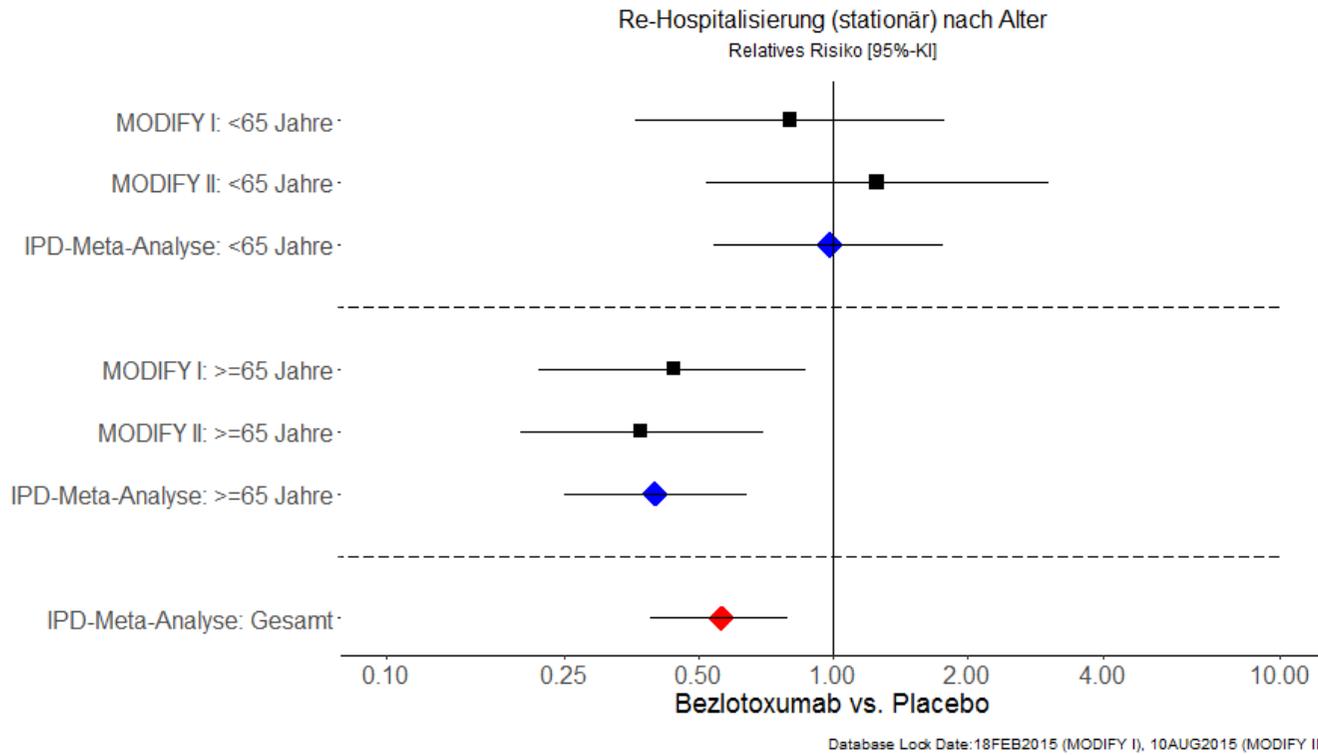


Abbildung 4-33: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "Re-Hospitalisierung (stationär)" nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)

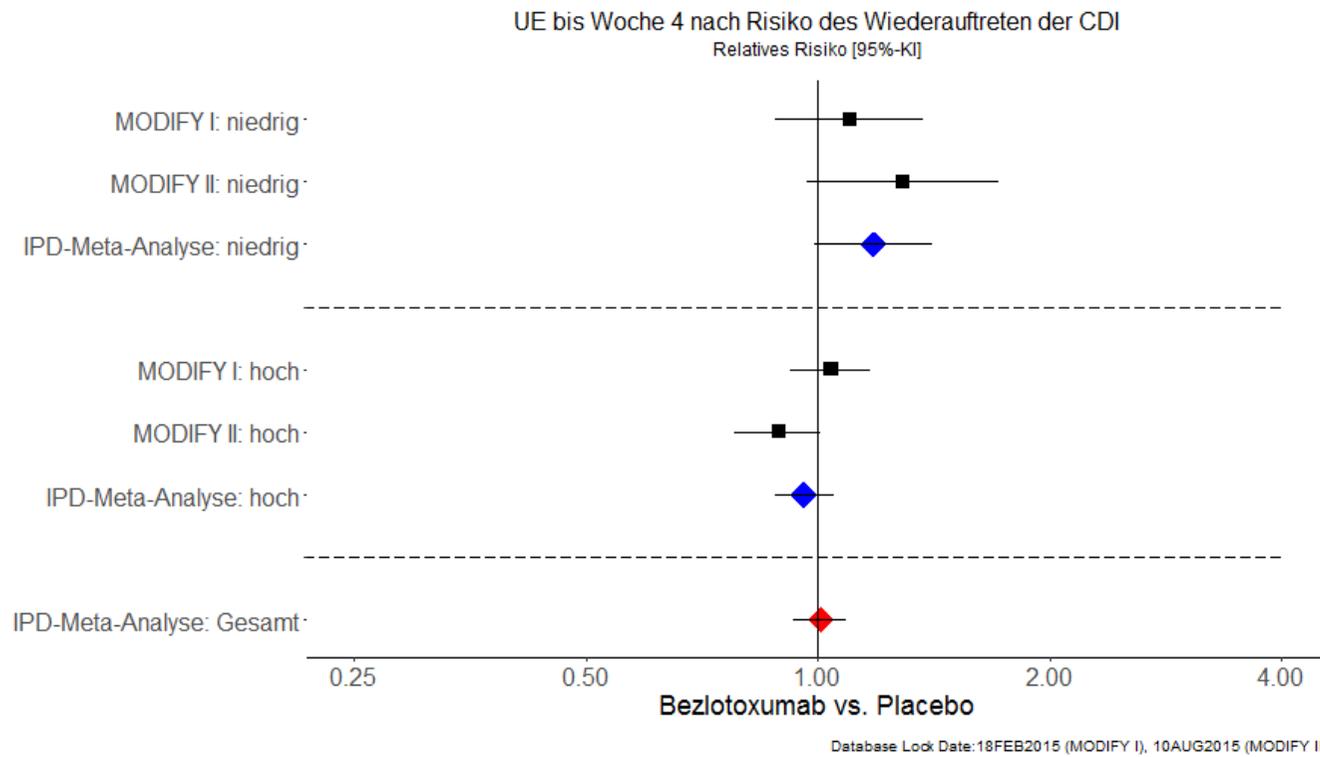


Abbildung 4-34: Subgruppenanalyse - Ergebnisse für "UE bis Woche 4" nach Risiko des Wiederauftreten der CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Forest-Plot)