

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

23. Juli 2018

Gemeinsame Stellungnahme
der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und
der DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Bezlotoxumab

veröffentlicht am 2. Juli 2018
Vorgangsnummer 2018-04-01-D-353
IQWiG Bericht Nr. 641

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Bezlotoxumab (Zinplava®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Rezidivrate
 4. 3. 2. 2. Re-Hospitalisierung
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Bezlotoxumab (Zinplava®) ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI). Bezlotoxumab ist zugelassen zur Prävention des Rezivis einer CDI bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat beobachtendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

| Subgruppen / Subpopulationen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| keine | beobachtendes Verhalten | erheblich | Beleg | nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich) | Beleg |

Unsere Anmerkungen sind:

- Bezlotoxumab gehört zu einer neuen Substanzklasse von Arzneimitteln zur Prävention von Rezidiven einer *Clostridium-difficile*-Infektion.
- Erfreulicherweise liegen für dieses neue Arzneimittel zwei multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien vor.
- Bezlotoxumab führt bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko zu einer Reduktion der Rezidivrate an einer *Clostridium-difficile*-Infektionen um etwa 40%. Die Reduktion der Rezidivrate ist der für diese Nutzenbewertung und für die klinische Indikation entscheidende Endpunkt der beiden Zulassungsstudien.
- Die Rate von Re-Hospitalisierungen bereits hospitalisierter Patienten wird durch die Gabe von Bezlotoxumab gesenkt.
- Bezlotoxumab ist gut verträglich.

Die Reduktion der Rezidivrate ist relevant aufgrund der hohen Morbidität von *Clostridium-difficile*-Infektionen und der damit verbundenen Belastungen des Gesundheitssystems (Hospitalisation, Isolation). Für den wirtschaftlichen Einsatz ist eine präzise Definition der Risikopatienten erforderlich.

2. Einleitung

Die Zunahme von *Clostridium-difficile*-Infektionen ist eine unerwünschte Wirkung der modernen Medizin mit zunehmender Belastung für das Gesundheitswesen [1, 2]. Diese Infektion tritt vor allem bei Patienten nach Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika auf. Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein. In der Hämatologie und Onkologie sind *Clostridium-difficile*-Infektionen lebensbedrohlich bei durch Grundkrankheit und Tumorthherapie geschwächten Patienten.

Das Management von Patienten mit *Clostridium difficile* Infektionen ist im klinischen Alltag aufwändig und kostenintensiv, u. a. mit Isolationsmaßnahmen und Bettensperrungen.

3. Stand des Wissens

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit mildem Krankheitsverlauf ist die Therapie mit Metronidazol, bei schweren *Clostridium-difficile*-Infektionen die orale Gabe des Antibiotikums Vancomycin

[3]. Die Rezidivrate nach Erstlinientherapie liegt bei 20-35%. Fidaxomicin ist dem Vancomycin in der Heilungsrate gleichwertig, führt aber zu einer signifikanten Senkung der Rückfallrate [4 - 6].

Ein neuer Ansatz ist die Impfung gegen die Clostridium-difficile-Toxine A und B. Studien beim Menschen zeigen gute Verträglichkeit und positive Ergebnisse bei Surrogatparametern wie Serokonversion und Antikörpertitern. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Verhinderung des Auftretens von Clostridium-difficile-Infektionen liegen bisher nicht vor.

Ein anderer Ansatz ist die Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen Clostridium-difficile-Toxine als eine Form passiver Immunität. Die Applikation von Actoxumab zusätzlich zur antibiotischen Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin führte zur signifikanten Senkung der Rezidivrate von 25% auf 7% [7], während die adjuvante Therapie mit Actoxumab keinen Einfluss auf die Rezidivrate hatte [8].

Bezlotoxumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das Clostridium-difficile-Toxin B. Daten der Zulassungsstudien sind in Tabelle 2, die Daten zur Rezidivrate bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Bezlotoxumab zur Prävention von Clostridium-difficile-Rezidiven

| Erstautor / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | CDI Rezidiv ² | Zeit bis zum Rezidiv ³ | ÜLZ ⁴ |
|---|--|-----------|---------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Wilcox, 2017 [9] MODIFY I MODIFY II | Clostridium-difficile-Infektion, primär oder Rezidiv | Placebo | Bezlotoxumab | 1554 | 27 vs 17 ⁵ p < 0,001 | 34 vs 21 p < 0,001 | 6,5 vs 7,7 n. s. ⁶ |

¹ N - Anzahl Patienten; ² CDI Rezidiv – Rezidiv der Clostridium-difficile-Infektion, in %; ³ Zeit bis zum Rezidiv - Kumulative Rate nach 12 Wochen (Kaplan-Meier-Schätzer); ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. s. – nicht signifikant;

Tabelle 3: Bezlotoxumab zur Prävention von Clostridium-difficile-Rezidiven bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko

| Subgruppe / Subpopulation | N ¹ | CDI Rezidiv, absolute Differenz (%) ² | statistisch signifikant ³ |
|---|----------------|--|--------------------------------------|
| alle | 1554 | - 10,0 | ja |
| ≥ 65 Jahre | 795 | - 16,0 | ja |
| Vorgeschichte einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten | 435 | - 16,1 | ja |
| immunsupprimiert | 331 | - 12,8 | ja |
| schwere CDI (Zar-Punkteskala ≥2) | 247 | - 11,7 | ja |
| Infektion mit Ribotyp 027, 027 oder 244 | 217 | - 10,6 | nein |

¹ N - Anzahl Patienten; ² CDI Rezidiv – Rezidiv der Clostridium-difficile-Infektion, in %; ³ statistisch signifikant – Konfidenzintervalle nicht überlappend;

Bezlotoxumab wird intravenös als Einzelgabe über etwa 1 Stunde appliziert. Standarddosis sind 10 mg/kg KG.

4. Dossier und Bewertung von Bezlotoxumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Placebo, da es bisher keine anerkannte Therapie zur Vorbeugung von CDI-Rezidiven gibt.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung sind zwei internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, MODIFY I und Modify II. Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien sind identisch, so dass eine gemeinsame Auswertung gerechtfertigt ist. Zentren aus Deutschland waren beteiligt.

Die Zulassung von Bezlotoxumab beschränkt sich auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als

- Alter ≥ 65 Jahre
- Vorgeschichte einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten
- Immunsuppression
- schwere CDI
- Infektion mit Ribotyp 027, 027 oder 244.

Zu dieser Gruppe gehören 1175 der Studienpatienten, i. e. 73%. Alle Patienten wurden nach dem Therapiestandard behandelt, d. h. antibiotische plus supportive Therapie.

In den beiden MODIFY-Studien wurde auch die Wirksamkeit eines weiteren Anti-Clostridium-difficile-Toxin-Antikörpers, Actoxumab, allein oder in Kombination mit Bezlotoxumab getestet. Actoxumab zeigte keine Überlegenheit gegenüber Placebo, die Daten sind nicht Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Mortalität von CDI ist relevant, auch wenn die CDI-assoziierte Mortalität oft vor allem durch die Grundkrankheit bedingt ist. In MODIFY I lag die Todesfallrate nach 12 Wochen etwas höher im Bezlotoxumab-Arm (7,7 vs 6,5%), in MODIFY II etwas höher im Placebo-Arm (6,1 vs 8,7%). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Rezidivrate

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Rezidiv einer CDI. Die Rezidivrate war im Bezlotoxumab-Arm signifikant niedriger, sowohl in MODIFY I (17 vs 28%) als auch in MODIFY II (16 vs 26%).

Da es sich hier um eine Präventionsstudie handelt, ist die Analyse der Interaktionen auf der Basis der präspezifizierten Subgruppenmerkmale von besonderer Bedeutung. Daten für die klinisch relevanten Subgruppen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

4. 3. 2. 2. Re-Hospitalisierung

Bei den zu Beginn der Studie stationär behandelten Patienten wurde die Re-Hospitalisierungsrate von 14,6 auf 8,1% gesenkt (RR 0,56; p=0,001). Bei den zu Beginn der Studie ambulant behandelten Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Symptomatik und Lebensqualität wurden nicht systematisch erfasst.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Bezlotoxumab- nicht höher als im Placebo-Arm (17 vs 28%). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion berichteten 10,3 der Patienten im Bezlotoxumab-Arm über Symptome, die auf eine akute Hypersensitivitätsreaktion hindeuten können. Dazu gehörten: Übelkeit, Erbrechen, Frieren, Müdigkeit, Hitzegefühl, Hyper- und Hypotonie. Die Rate lag bei 10,3%, im Placebo-Arm bei 7,6%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Die Analysen sind nachvollziehbar. Der Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens lautet: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich. Eine solche Kategorisierung erscheint uns durch das aktuell gültige Methodenpapier nicht ausreichend abgedeckt.

Der Bericht wurde ohne medizinisch-fachliche Berater erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Clostridium-difficile-Infektionen sind eine Geißel der modernen Medizin. Der häufige Einsatz von Breitband-Antibiotika führt vor allem bei Risikopatienten zur nachhaltigen Beeinflussung der Darmflora und zum CDI-Krankheitsbild. Es führt zu hoher Morbidität und zu hohen Belastungen für das Gesundheitssystem, vor allem durch die aufwändigen Hospitalisationen.

Der monoklonale Anti-Clostridium-difficile-Toxin-Antikörper Bezlotoxumab, nicht Actoxumab, führt zu einer signifikanten Senkung der Rezidivrate bei Risikopatienten. Die prophylaktische Gabe einer einmaligen Bezlotoxumab-Infusion führt etwa zu Halbierung des Rezidivrisikos. Die Nebenwirkungsrate ist gering. Aufgrund der Subgruppenanalyse kann eine prophylaktische Gabe von Bezlotoxumab erworgen werden, wenn mindestens einer dieser Risikofaktoren vorliegt:

- Alter ≥ 65 Jahre
- Vorgeschichte einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten
- Immunsuppression
- schwere CDI

Ob der relative Gewinn höher ist bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, z. B. Immunsuppression (Z. n. Chemotherapie) plus höheres Alter, kann vermutet werden, ist aber nicht belegt.

Aus den Ergebnissen der MODIFY I- und II-Studie geht hervor, dass durch den Einsatz von Bezlotoxumab die Re-Hospitalisierung bereits hospitalisierter Patienten signifikant reduziert werden kann. Dieser Endpunkt befindet sich allerdings nicht unter den eingeschlossenen Endpunkten. Dort findet sich nur der Endpunkt CDI-bezogene Hospitalisierungen. Da in diesen Endpunkt auch die ambulanten Patienten einfließen, bei denen kein Vorteil hinsichtlich Hospitalisierungen im Verlauf vorliegt, wird für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen gesehen. Aus ärztlicher Sicht ist es allerdings relevant, ob ein Patient sich im

Verlauf einer erneuten Hospitalisierung unterziehen muss. Jede Hospitalisierung birgt das Risiko von Komplikationen, z.B. dem Erwerb von nosokomialen Infektionen. Endpunkt. Auch aus volkswirtschaftlicher Sicht ergibt sich hier ein aus unserer Sicht relevanter Endpunkt, da jede Re-Hospitalisierung auch mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. Die Rehospitalisierungsrate in einer typischen Kohorte beträgt mindestens 24%. Da eine Rehospitalisierung oft mit einem Intensivaufenthalt einhergeht, verursacht sie hohe Kosten [10, 11].

6. Literatur

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

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Helmut Ostermann (Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, Stabsstelle Strategisches Unternehmensmanagement, München) und PD Dr. Maria J. G. T. Vehreschild (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln) erarbeitet.