

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Begünstigende Faktoren für eine CDI	16
Tabelle 3-2: Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz	17
Tabelle 3-3: Anzahl ambulant oder stationär diagnostizierter CDI-Episoden im Jahr 2015 ...	29
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Größe der Zielpopulation (GKV-Patienten)	39
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	63
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-15: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathogenese der CDI und mögliche Folgen	13
Abbildung 3-2: Entwicklung der Inzidenz der CDI von 2005 bis 2016	30
Abbildung 3-3: Herleitung der Anzahl der Größe der Zielpopulation.....	33
Abbildung 3-4: Sensitivitätsanalyse zu Schritt B – möglicher Fehler durch Diagnose und Behandlung über Quartalsgrenze hinweg	36
Abbildung 3-5: Grafische Darstellung der Therapiesituationen von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AVP	Apothekenverkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-VO	Arzneimittel-Verordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C. difficile	Clostridium difficile
CCA	Zellkultur-Zytotoxizitätsassay (cell culture cytotoxicity assay)
CD	Clostridium difficile
CDI	Clostridium difficile Infektion
DDD	Defined Daily Dose
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIA	Enzym-Immunoassay
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDH	Glutamatdehydrogenase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i. v.	intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Classification of Disease and Related Health Problems)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich

MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NUB	Neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SF-36	Short-Form-36(-Fragebogen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Laut Fachinformation von ZINPLAVA® ist Bezlotoxumab zugelassen

„zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI“ [1].

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet

„beobachtendes Abwarten“

bestimmt, da derzeit keine weiteren Arzneimittel zur Prävention einer Rekurrenz der Clostridium difficile Infektion (CDI) zugelassen sind. Laut G-BA ist unter dem beobachtenden Abwarten die Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patienten zu verstehen, die im Rahmen einer klinischen Studie über ein Placebo-Design operationalisierbar ist. [2]

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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

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

„Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA:

1. *Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

Zugelassen zur **Behandlung** einer Behandlung einer *Clostridium-difficile*-Infektion sind die Antibiotika Fidaxomicin, Metronidazol, Teicoplanin und Vancomycin. Es ist **kein Medikament zur Prävention** einer Rekurrenz der *Clostridium-difficile*-Infektion **zugelassen**.

2. *Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.*

Im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab ist als nicht-medikamentöse Therapieoption die Applikation einer Spenderstuhlsuspension (Stuhltransplantation) möglich.

3. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*

Es liegen keine Beschlüsse für das Anwendungsgebiet der Prävention einer Rekurrenz der *Clostridium-difficile*-Infektion vor. Für den Wirkstoff Fidaxomicin in der Indikation der Behandlung der *Clostridium-difficile*-Infektion wurde der Zusatznutzen nach § 35a SGB V bewertet. Der Beschluss vom 4. Juli 2013 stellt im Ergebnis einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen fest. Für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen wurde kein Zusatznutzen festgestellt.

4. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.*

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass die verfügbare Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Für die zugelassenen Arzneimittel bestehen unterschiedliche Empfehlungen in der Abhängigkeit vom Schweregrad und im Hinblick auf ein Wiederauftreten der Erkrankung.

Für die Wirksamkeit einer Stuhltransplantation liegt ebenfalls limitierte Evidenz vor. Aufgrund der bislang nicht etablierten Standardisierung dieser Methode ist nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse diese Therapieform derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von demjenigen der zugelassenen Arzneimittel dahingehend abweicht, dass

ausschließlich die Prävention der Rekurrenz, nicht aber die Behandlung der Infektion selbst umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher insgesamt lediglich ‚Beobachtendes Abwarten‘, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patienten in Frage.

Die Geschäftsstelle erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie eine Operationalisierung durch Placebo-Gabe möglich ist.“¹ [2]

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von ZINPLAVA[®] (Bezlotoxumab) wurde der Fachinformation mit dem Stand vom September 2017 entnommen [1].

Die weiteren in Abschnitt 3.1.2 gemachten Angaben wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2017-B-113) entnommen [2]. Dieses beinhaltet neben der Festlegung der zVT auch ihre Herleitung.

¹ Hervorhebungen durch MSD

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH (2018): Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-113. Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Erreger und Pathogenese

Der Auslöser einer CDI ist der Erreger *C. difficile*, ein obligat anaerobes, sporenbildendes Gram-positives Stäbchenbakterium, das ubiquitär in der Umwelt sowie im Darm von Tier und Mensch vorkommt. *C. difficile* wird fäkal-oral übertragen und verursacht etwa 15 bis 20% aller Antibiotika-assoziierten Diarrhöen und über 95% der pseudomembranösen Kolitiden. [1]

C. difficile ist ein obligat anaerober Organismus, d.h. in sauerstoffreicher Umgebung nicht überlebensfähig, kann unter aeroben Bedingungen jedoch aerotolerante Sporen bilden, die resistent gegenüber Hitze, Austrocknung, diversen Chemikalien und den gängigen Desinfektionsmitteln auf alkoholischer Basis sind. Diese Sporen können außerhalb des menschlichen Körpers bis zu 5 Monate auf festen Oberflächen fortbestehen und entwickeln sich nach oraler Aufnahme in der anaeroben Umgebung des intestinalen Traktes zur vegetativen Wachstumsform. [2]

Im Allgemeinen unterscheidet man bei dem Erreger *C. difficile* zwischen toxinbildenden („toxigenen“) und nicht toxinbildenden („nicht toxigenen“) Stämmen. Toxigene CD-Stämme produzieren die Toxine Enterotoxin A (Toxin A) und Zytotoxin B (Toxin B). Diese stellen die zentralen Virulenzfaktoren des CD-Bakteriums dar und sind für die pathogene Wirkung dieser Keime verantwortlich [3-6]. Daneben existieren apathogene, nicht toxigene CD-Stämme, die keine Toxine freisetzen und nach der Kolonisation des Darms nicht zu einer symptomatischen CDI führen [7, 8].

Die Pathogenese der CDI ist in einer Übersicht in Abbildung 3-1 dargestellt. Unter physiologischen Bedingungen vermittelt das Mikrobiom eine kompetitive Kolonisationsresistenz gegenüber toxigenen CD-Stämmen. Einer der wichtigsten ursächlichen Faktoren in der Pathogenese der CDI ist ein gestörtes Gleichgewicht des intestinalen Mikrobioms und die dadurch bedingte Aufhebung der Kolonisationsresistenz, welche initial meist durch die antibiotische Therapie einer vorausgegangenen Infektion hervorgerufen wird.

Nach fäkal-oraler Aufnahme der CD-Sporen reifen diese im Interstitium zu vegetativen Formen heran. Bei bestehender Dysbiose mit fehlender Kolonisationsresistenz adhären die gereiften CD-Bakterien an die Enterozyten. Gleichzeitig mit der Adhärenz nehmen toxische CD-Stämme ihre Toxinproduktion auf [1], so dass diese während der logarithmischen Wachstums- und Plateauphase freigesetzt werden können [9]. Fehlt eine ausreichende körpereigene Antikörper-Antwort gegen diese Toxine, führt vor allem Toxin B zu morphologischen Veränderungen im gastrointestinalen Epithel, so dass die epitheliale Barriere zerstört wird und eine Permeabilitätsstörung der Darmwand resultiert [8, 10]. In die Epithelzellen aufgenommenes Toxin B fördert zusätzlich über die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Interleukin-8, welches Neutrophile rekrutiert, das Entstehen einer lokalen Entzündungsreaktion. Als Folge entsteht eine CDI [11, 12].

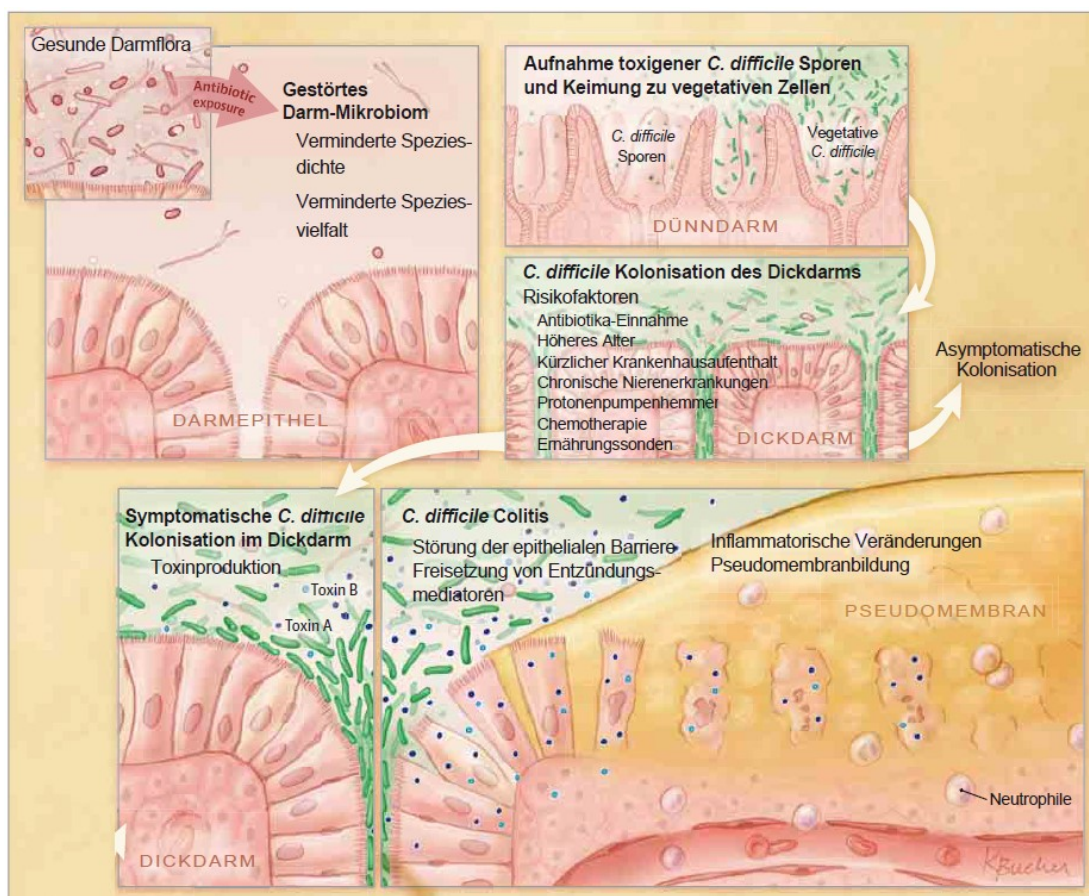


Abbildung 3-1: Pathogenese der CDI und mögliche Folgen
Nach Bagdasarian, 2015 [13]

Klinisches Bild und natürlicher Verlauf

Natürlicher Verlauf

Häufigste Ursache der CDI, die auch als CD-assoziierte Diarrhö bezeichnet wird, ist die Störung des physiologischen intestinalen Mikrobioms, insbesondere infolge einer lang andauernden Antibiotikatherapie [14, 15]. Bei etwa 1 bis 3% aller Erwachsenen kolonisiert

C. difficile das Kolon, ohne eine symptomatische CDI auszulösen, wobei der Anteil in der Akutbehandlung höher liegt [16-18]. In den meisten Fällen führt die Störung des Mikrobioms aber zu einem übermäßigen Wachstum toxischer CD-Keime im Darm und damit zu einer verstärkten Produktion von Toxinen, die zur Entstehung der typischen CDI-Symptomatik beitragen [1, 14, 15].

Zu den Kernsymptomen der CDI gehören gehäufte Durchfälle sowie kolikartige Mittel- und Unterbauchschmerzen. Zusätzlich können Fieber und Schüttelfrost als Begleitsymptome auftreten [19]. Kennzeichnend für die CD-assoziierte Diarrhö ist die breiige Konsistenz und eine deutlich erhöhte Stuhlfrequenz [20, 21] – in Extremfällen kann die Stuhlfrequenz eine Anzahl von 10 Stuhlgängen pro Tag oder mehr erreichen [21]. Zum Teil treten massiv wässrige Durchfälle auf. Häufig sind Schleim-, in etwa 15% der Fälle zusätzlich blutige Beimengungen [1, 22].

Darüber hinaus reicht das Spektrum der CDI-Symptomatik auch über schwere Komplikationen bis hin zum Tod [10, 22], deren Auftreten seit dem Jahr 2000 parallel zur Entwicklung der CDI ebenfalls zugenommen hat [23]. Zu den schweren Komplikationen zählen insbesondere pseudomembranöse Kolitiden, Darmverschlüsse, fulminante Kolitiden, Hypoalbuminämie, Aszites und Nierenversagen.

Zudem kann sich ein toxisches Megakolon ausbilden, welches eine toxische Systemreaktion im Sinne eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) oder eine Dickdarmperforation zur Folge haben kann. Eine Perforation kann wiederum eine Peritonitis und eine Sepsis nach sich ziehen [1, 2, 19, 24, 25].

Insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Komorbiditäten treten schwerwiegende CDI-Symptome auf, die bis zum Tod führen können. Die CDI-assoziierte Mortalität in Europa und Nordamerika liegt zwischen 5 und 10% [24, 26-29].

Laborchemisch ist die CDI zudem gekennzeichnet durch das Auftreten einer Leukozytose und einer Thrombopenie, einer erhöhten Blutsenkgeschwindigkeit, sowie einer Hypoalbuminämie bei massivem enteralem Flüssigkeitsverlust [1, 19].

Unterscheidung von Schweregraden

Der Schweregrad einer *C.-difficile*-bedingten Infektion hängt insbesondere von der Prädisposition des Patienten sowie seiner Exposition ab. Die Höhe des im Blut detektierbaren CD-Toxinspiegels korreliert dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung [1].

Das geläufigste System zur Bestimmung des Schweregrads der CDI stellt derzeit die Punkteskala nach Zar et al. aus 2007, der Zar-Score, dar [30].

Zar et al. unterteilen die CDI anhand einer einfachen Punkteskala in zwei Schweregrade [30]. Hierbei werden ein oder zwei Punkte vergeben für:

- Alter >60 Jahre (1 Punkt)
- Temperatur >38,3 °C (1 Punkt)
- Albuminspiegel <2,5 mg/dl (1 Punkt)
- Anzahl peripherer Leukozyten >15.000 Zellen/mm³ innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme (1 Punkt)
- Endoskopisch bestätigte pseudomembranöse Kolitis (2 Punkte)
- Intensivmedizinische Behandlung (2 Punkte)

Als milde bis moderate CDI wird eine Infektion angesehen, wenn weniger als 2 Punkte auf der Zar-Punkteskala erreicht werden, als schwere CDI gilt ein Zar-Score von ≥ 2 Punkten [30].

Neben der Zar-Punkteskala bestehen noch weitere Instrumente zur Bestimmung des Schweregrades der CDI, beispielsweise Krankenhaus-spezifische Leitlinien [31], die Leitlinie nach SHEA/IDSA [32] sowie die vom RKI verwendete Falldefinition der schweren CDI als Grundlage der Meldepflicht [23].

Begünstigende Faktoren einer CDI

Als bedeutende Risikofaktoren für das Entstehen einer CDI gelten wirtseigene Faktoren (Prädispositionen), eine erhöhte Exposition gegenüber dem Erreger sowie Einflüsse, die die intestinale Kolonisation mit *C. difficile* begünstigen (siehe Tabelle 3-1) [14, 15].

Eine Prädisposition für eine CDI haben insbesondere Patienten fortgeschrittenen Alters (≥ 65 Jahre) sowie Patienten, die an einer Immunschwäche oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen leiden oder andere Begleiterkrankungen aufweisen. Auch eine verminderte Antikörperantwort auf die Toxine von *C. difficile* erhöht das Risiko, an einer CDI zu erkranken. Zudem birgt eine vorangegangene CDI ein großes Risiko für eine erneute Krankheitsepisode. [21, 33]

Neben diesen wirtseigenen Faktoren steigert auch eine verstärkte Exposition gegenüber dem Erreger *C. difficile* das Infektionsrisiko. Einer besonders starken Exposition sind Patienten während eines stationären Aufenthaltes, insbesondere in intensivmedizinischen Stationen, oder eines Aufenthalts in Pflegeeinrichtungen ausgesetzt. Die Infektionsgefahr steigt mit der Aufenthaltsdauer. Eine große Rolle spielen die räumliche Nähe zu Infizierten, beispielsweise die Unterbringung in einem gemeinsamen Zimmer oder in einem Zimmer, in dem zuvor eine infizierte Person untergebracht war, aber auch die Schmierinfektion über die Hände des Pflegepersonals. [21, 33]

Als weitere Risikofaktoren einer CDI gelten solche, die die Kolonisation des Darmes begünstigen. Dazu zählt insbesondere die antibiotische Therapie; eine CDI tritt bei etwa 1 % aller antibiotisch behandelten Patienten auf. Risikoreich sind daneben auch der Einsatz von antibiotischen Kombinationstherapien, eine lange Therapiedauer und eine prophylaktische perioperative Antibiotikagabe. Auch durch eine Chemotherapie, den Einsatz von Protonen-

pumpeninhibitoren, durch Einläufe und Abführmittel sowie bei Magensonden oder chirurgischen gastrointestinalen Eingriffen ist das Risiko einer CDI gesteigert. [1, 21, 33]

Tabelle 3-1: Begünstigende Faktoren für eine CDI

Wirtsfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 65 Jahre • Schwere Grunderkrankungen / Komorbiditäten • Beeinträchtigt Immunität (Immunsuppression, Immundefekt, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) • Verminderte Produktion von Anti-Toxin-Antikörpern • Vorherige CDI-Episode
Verstärkte Exposition
<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Kolonisationsrate in der Umgebung • Aufenthalt im Krankenhaus oder in einer Pflegeeinrichtung • Verlängerter Krankenhausaufenthalt • Aufenthalt auf einer Intensivstation • Räumliche Nähe zu Infizierten z. B. infizierte Zimmergenossen • Unterbringung in einem Zimmer, in dem zuvor ein infizierter Patient lag • Übertragung über die infizierten Hände des Pflegepersonals
Begünstigte Kolonisation
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikatherapie (bis zu 6 Wochen nach Therapieende) • Chemotherapie • Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren • Magensonden und chirurgische gastrointestinale Eingriffe • Einläufe, Abführmittel
Modifiziert nach Le Monnier, 2014 [33]; Lübbert, 2014 [21] CDI: Clostridium difficile Infektion

CDI-Rekurrenz

Eine den Patienten belastende und häufige Manifestation der CDI umfasst das wiederholte Auftreten einer CDI nach initialer klinischer Heilung (Rekurrenz). Rekurrenzen können zum einen ausgelöst werden durch die Auskeimung von CD-Sporen einer vorherigen Episode, die für Antibiotika nicht zugänglich sind (Rezidiv), zum anderen können sie bedingt sein durch Neuinfektionen mit einem anderen CD-Stamm (Reinfektion). In der klinischen Praxis ist eine Unterscheidung zwischen Rezidiv und Reinfektion i. d. R. nicht möglich, so dass meist der Überbegriff der Rekurrenz verwendet wird.

Bei etwa 15 bis 35% der Patienten tritt nach Behandlung der initialen CDI-Episode eine Rekurrenz auf [34-38]. Darüber hinaus nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Rekurrenz mit jeder weiteren CDI-Episode zu; bei etwa 40 bis 65% der Patienten folgen auf die erste Rekurrenz weitere rekurrente Episoden [36-38]. Zusätzlich steigen Krankheitsschwere,

assoziierte Komplikationen und Hospitalisierungsrate bei Patienten, die zuvor bereits mindestens eine CDI-Rekurrenz erlebt hatten, deutlich an.

Risikofaktoren einer CDI-Rekurrenz

Die Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz ähneln den begünstigenden Faktoren für die Ausbildung der primären CDI. Zu den Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer CDI-Rekurrenz zählen dabei ein Alter ≥ 65 Jahren [39-42] sowie eine vorliegende Immunsuppression [43, 44]. Auch eine vorausgegangene schwere CDI (Zar-Score ≥ 2) [45] sowie das Durchlaufen einer oder mehrerer CDI-Episoden in den letzten 6 Monaten [40-43, 46] bergen ein großes Risiko für das Auftreten einer erneuten CDI-Episode. Zudem gilt die Infektion mit einem der hypervirulenten CD-Stämme, insbesondere eine Infektion mit dem Ribotyp 027 als einer der Hauptrisikofaktoren [46, 47].

Darüber hinaus werden weitere Faktoren mit einer CDI-Rekurrenz in Verbindung gebracht. Zu diesen zählen Faktoren, die die Kolonisation des Darms mit *C. difficile* begünstigen, wie eine antibiotische Therapie und die damit einhergehende Störung des intestinalen Mikrobioms [40-43, 45, 46], aber auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, welche ein intestinales Milieu erzeugen, das die Auskeimung residualer CD-Sporen begünstigt [40-42, 46].

Neben dem Alter kann das Vorliegen bestimmter Erkrankungen als weitere Wirtsfaktoren das Risiko einer CDI-Rekurrenz erhöhen. Insbesondere chronisch entzündliche Darm-erkrankungen, das Kolorektalkarzinom und Nierenerkrankungen werden in diesem Zusammenhang diskutiert. Ebenso die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten und die damit einhergehende erhöhte Exposition zu CD-Keimen. [37, 38, 40, 41, 43, 48-50]

Tabelle 3-2: Risikofaktoren für eine CDI-Rekurrenz

Hauptrisikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 65 Jahre • Vorausgegangene CDI • Beeinträchtigttes Immunsystem • Schwere CDI (Zar-Score ≥ 2) • Infektionen mit einem hypervirulentem CD-Stamm (Ribotyp 027, 078, 244) • Infektion mit dem CD-Stamm des Ribotyps 027

Weitere mögliche Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz von Antibiotika • Hospitalisierung und Aufenthaltsdauer • Aufenthalt im Pflegeheim • Komorbiditäten (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kolorektalkarzinom und Nierenerkrankungen) • Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren
<p>Quellen: Abou Chakra, 2012 [39]; Garey, 2008 [42]; Gerding, 2008 [2]; Leffler, 2015 [29]; Lessa, 2012 [51]; Lessa, 2015 [52]; Rodriguez, 2014 [53]</p> <p>CDI: C. difficile Infektion</p>

Diagnose

Bei Verdacht auf eine CDI sollte frühzeitig der Nachweis von C. difficile geführt werden, um rasch eine spezifische Therapie einleiten zu können. In der Regel reicht eine breiig-flüssige Stuhlprobe aus; eine Diagnostik an geformtem Stuhl ist nicht indiziert. In besonderen Situationen, z.B. bei Ileus, können Rektalabstriche eingesetzt werden. Ein allgemein akzeptierter diagnostischer Algorithmus existiert nicht. Es werden mehrstufige Diagnostik-algorithmen empfohlen, die einen sensitiven Suchtest mit einem Bestätigungstest für die toxische Infektion kombinieren.

Abhängig von der Methode der Testung lassen sich die derzeitigen CD-Testsysteme in drei Kategorien einteilen [54].

1. Zellkulturmethoden (Bakterienkultur zur Detektion toxinbildender CD-Stämme [sogenannte toxische Kultur] oder Zellkultur-Zytotoxizitätsassay [cell culture cytotoxicity assay, CCA])
2. Stoffwechselprodukt-basierte Methoden (Glutamatdehydrogenase [GDH], Fettsäuren, Toxine A und B)
3. DNA-basierte Methoden (Polymerasekettenreaktion [polymerase chain reaction, PCR] für 16S-DNA, Toxin-Gene, GDH-Gene)

Referenzverfahren zur Detektion von Clostridium difficile sind die Zellkulturmethoden, d. h. die Durchführung eines CCA oder einer toxischen Bakterienkultur. Aufgrund ihrer vergleichsweise langen Dauer (ca. 48 Stunden) werden beide Verfahren in der heutigen Praxis nur noch selten eingesetzt, haben aber einen festen Platz zur Evaluierung neuerer, schnellerer Testverfahren wie z.B. Toxin-Enzym-Immunoassays (Toxin-EIA), GDH-EIA oder DNA-basierte Methoden. [54]

Derzeit bevorzugte Methode zum Nachweis von Clostridium difficile ist der Nachweis über das CD-spezifische Enzym GDH, die sich aufgrund seiner hohen Sensitivität und der Stabilität des detektierten Proteins besser zum Screening eignet als der alleinige Toxin-Nachweis. GDH wird sowohl von toxischen als auch von nicht toxischen CD-Stämmen produziert. Der negative Vorhersagewert des GDH-Tests liegt bei 98 bis 100%, so dass bei einem negativen Test keine weiteren Bestätigungstests zum Ausschluss einer CDI mehr erforderlich sind. Fällt der GDH-Test hingegen positiv aus, ist automatisch ein Toxin-A/B-

Test mittels EIA oder PCR anzuschließen. Sind GDH-Tests und Toxin-Nachweis positiv, liegt eine Infektion mit einem toxischen CD-Stamm vor. [23, 55]

Zur Diagnosesicherung kann zudem eine Endoskopie durchgeführt werden. Bei schweren Krankheitsbildern und negativer Stuhltestung oder in kritischen, unklaren Situationen, die einer raschen Diagnosefindung bedürfen, ist die von einem erfahrenen Untersucher durchgeführte Endoskopie (meist Sigmoidoskopie) die schnellste Diagnosemethode. Bei einer CDI reicht die Morphologie der Mukosa des Kolons von ödematös über die Auflagerung von weißlichen Plaques aus Fibrin bis hin zur Bildung einer Pseudomembran. Beim Nachweis einer Pseudomembran ist der sofortige Therapiebeginn indiziert. [1, 19]

Bei gesicherter CDI-Diagnose besteht in Deutschland nach § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 des Infektionsschutzgesetzes eine Meldepflicht durch den behandelnden Arzt für Infektionen mit klinisch schwerem Verlauf. Nach Definition des Robert Koch-Instituts (RKI) liegt ein klinisch schwerer Verlauf vor, wenn der Patient aufgrund der CDI stationär aufgenommen werden muss, intensivmedizinischer Betreuung bedarf, die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention besteht oder der Patient innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung verstirbt und die CDI als wesentliche Todesursache gewertet wird. [23]

Klinisches Management der CDI

Prophylaxe

Ein wichtiger Baustein im klinischen Management der CDI ist die Infektionsprophylaxe insbesondere mit Hilfe von strikten hygienischen Maßnahmen, wodurch die Ausbreitung von *C. difficile* in den Einrichtungen des Gesundheitswesens und somit die Ansteckungsgefahr unter Hochrisikopatienten eingedämmt werden soll.

Derzeit verfügbare Möglichkeiten der CDI-Prophylaxe umfassen einen restriktiven Antibiotikaeinsatz, die Verwendung von Überwachungsinstrumenten und die Isolierung von Patienten bereits bei begründetem Verdacht auf eine CDI, wobei eine Kohortenisolierung bei gleichem Ribotyp möglich ist. Das Tragen von Schutzkleidung, eine sorgfältige Händehygiene und eine sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten können darüber hinaus zur Sporenreduktion beitragen und somit das Infektionsrisiko mindern. [56]

Behandlung der akuten Episode

Das Auftreten der CDI erfordert i. d. R. das sofortige Absetzen der auslösenden Antibiotikatherapie, zumindest soweit dies im Rahmen der Grunderkrankung vertretbar ist. Insbesondere sollten keine zwingenden Gründe (z. B. persistierende oder schwerwiegende Symptome) für die Fortführung der antibiotischen Therapie vorliegen. [19, 21, 32]

Nach Absetzen der auslösenden Antibiotikatherapie kann die gezielte Behandlung der akuten CDI-Episode begonnen werden. Standardmäßig kommt hierzu die orale Anwendung der Wirkstoffe Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin zum Einsatz. Die Therapie mit

Vancomycin oder Fidaxomicin kann zudem durch die intravenöse (i.v.) Anwendung von Metronidazol ergänzt werden. [21, 57-62]

Die antibiotische Therapie gegen die CDI erfolgt patientenindividuell optimiert und in Abhängigkeit vom jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten sowie von der Ausprägung der CDI. [21, 57-62]

Bei einfachen Verläufen der CDI erfolgt die Behandlung zunächst mit Metronidazol (orale Anwendung, 500mg dreimal täglich) [21, 32]. Laut Fachinformation sollte die Behandlungsdauer mit Metronidazol möglichst nicht einen Zeitraum von länger als 10 Tagen überschreiten, jedoch sind bei besonders strenger Indikationsstellung, zu der die CDI sicherlich gezählt werden kann, auch längere Behandlungszeiträume möglich [63].

Bei schweren CDI-Verläufen ist die Gabe von Vancomycin (orale Anwendung) in einer Dosierung von 125 bis 250mg viermal täglich indiziert [32, 57]. Die empfohlene Behandlungsdauer für Vancomycin beträgt laut Fachinformation 7 bis 10 Tage, wobei insbesondere im Zusammenhang mit einer Rezidivbehandlung auch eine längere Therapiedauer zugelassen ist [64].

Alternativ zu Vancomycin ist bei schweren Verläufen auch die Gabe von Fidaxomicin (orale Anwendung, 200mg zweimal täglich) möglich [57]. Fidaxomicin sollte nach Fachinformation über einen Zeitraum von 10 Tagen angewendet werden [65].

Schwere Verläufe, die mit zusätzlichen Komplikationen einhergehen, sollten mit Vancomycin (orale Anwendung) in einer Dosierung von maximal 500mg behandelt werden, wobei die zugrunde liegende Dosisescalation rein empirisch ist. Empfohlen ist in diesem Fall außerdem eine begleitende Gabe von Metronidazol (i.v. Anwendung, 500mg dreimal täglich). [57, 60]

Weitere begleitende Maßnahmen mit niedrigerem Empfehlungsgrad umfassen Vancomycin-Retentionseinläufe (intrakolonische Anwendung, 500mg viermal täglich) oder die Gabe von Tigecyclin (i.v. Anwendung, 50mg zweimal täglich) [21].

Insbesondere beim Vorliegen eines toxischen Megakolons oder einer pseudomembranösen Kolitis ist eine Kombinationstherapie indiziert [60]. Im Falle einer Perforation oder anderer schwerwiegender Verläufe kann zudem eine chirurgische Intervention nötig sein [1, 60].

Bei 15 bis 35% der Patienten kommt es nach der initialen CDI zum Auftreten einer Rekurrenz [34-38]. In der Regel folgt die Behandlung der ersten Rekurrenz dem gleichen Behandlungsschema wie bei der initialen CDI-Episode, nur dass Metronidazol nun kein Mittel der Wahl mehr darstellt [1, 32, 60]. Ab der ersten Rekurrenz sollte eine Behandlung mit Vancomycin (orale Anwendung, 125 bis 250mg viermal täglich) oder Fidaxomicin (orale Anwendung, 200mg zweimal täglich) erfolgen [21, 60].

Beim Auftreten mehrerer rekurrenter Episoden stehen für Vancomycin zusätzlich Pulsschemata (orale Anwendung, 125 bis 250mg viermal täglich über 10 Tage mit anschließendem Pulsschema ≥ 3 Wochen mit 125 bis 250mg oral alle 2 bis 3 Tage) sowie

Reduktionsschemata (orale Anwendung, 125 bis 250 mg viermal täglich über 10 Tage, anschließend 125 bis 250 mg dreimal täglich über 1 Woche, 125 bis 250 mg zweimal täglich über 1 Woche, 125 bis 250 mg einmal täglich über 1 Woche, 125 bis 250 mg alle 2 Tage über 1 bis 2 Wochen, 125 bis 250 mg alle 3 Tage über 1 bis 2 Wochen) zur Verfügung. [21, 60]

Beim Auftreten multipler Rekurrenzen wird zusätzlich nach einer Vortherapie mit Vancomycin (orale Anwendung, 500 mg viermal täglich für 4 Tage) eine Notfalltherapie mittels koloskopischer Stuhlübertragung (<1 Woche) in einem erfahrenen Zentrum empfohlen [21, 60].

Prävention rekurrenter Episoden

Bezlotoxumab ist derzeit das einzige Medikament zur Prävention einer CDI-Rekurrenz [66]. Bezlotoxumab ist das erste und bisher einzige zugelassene Arzneimittel, für das die Wirksamkeit zur Prävention von rekurrenten CDI-Episoden anhand aussagekräftiger randomisierter, kontrollierter Studien (randomized controlled trials, RCTs) nachgewiesen wurde.

Zielpopulation

Laut Fachinformation von ZINPLAVA® ist Bezlotoxumab indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI [67].

Vor allem, aber nicht ausschließlich Patienten, bei denen Risikofaktoren vorlagen, waren mit einem erhöhten Rekurrenzzisiko für eine CDI assoziiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit deuten nicht auf einen relevanten Nutzen von Bezlotoxumab bei Patienten ohne bekannte Risiken für eine CDI-Rekurrenz hin [67].

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer CDI gelten laut Fachinformation [67]:

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

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

Bezlotoxumab muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden, ist selbst jedoch nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI [67]. Als Standard-Antibiotikatherapie der CDI gelten derzeit

die Wirkstoffe Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin (vgl. vorherigen Abschnitt „Behandlung der akuten Episode“).

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

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Infektionen mit *C. difficile* sind derzeit eine der führenden Ursachen für nosokomiale Infektionen in Deutschland – noch vor Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) – und stellen dadurch eine akute Bedrohung der öffentlichen Gesundheit dar [68-70].

Die Behandlung der CDI erfolgt entsprechend den aktuellen Leitlinienempfehlungen vorwiegend mit den Antibiotika Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin (vgl. auch „Behandlung der akuten Episode“ in Abschnitt 3.2.1). Zusätzlich gehören das Absetzen anderer Antibiotika und die Umsetzung spezieller Maßnahmen des Infektionsschutzes zu Schlüsselementen der CDI-Behandlung. Die Empfehlungen der Leitlinien stützen sich auf den Schweregrad der Erkrankung und die Anzahl bereits aufgetretener CDI-Episoden. [32, 60]

Die Behandlung mit der Standard-Antibiotikatherapie führt zur Symptomlinderung und schließlich auch zur Heilung der akuten Episode. Durch den nachteiligen Einfluss der eingesetzten Wirkstoffe auf das intestinale Mikrobiom erhöht die Standard-Antibiotikatherapie jedoch gleichzeitig das Risiko eines erneuten Auftretens einer CDI nach dem Abklingen der initialen Episode (Rezurrenz). [1, 21, 33]

Im Mittel tritt bei etwa 15 bis 35% aller CDI-Patienten eine Rezurrenz auf [34-38], bei etwa 40 bis 65% der Patienten folgen auf die erste Rezurrenz weitere rezurrente Episoden [36-38]. Mit jeder durchlaufenen Episode steigt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten CDI-Rezurrenz an. Daneben existieren weitere Risikofaktoren (siehe auch Tabelle 3-1) wie z.B. höheres Alter (≥ 65 Jahre), das Vorhandensein einer schweren CDI, ein immungeschwächter Zustand oder die Infektion mit besonders virulenten CD-Stämmen, die das Risiko eines erneuten

Auftretens der CDI deutlich erhöhen. Bei diesen Hochrisikopatienten liegt zudem eine deutlich erhöhte CDI-assoziierte Mortalität vor [71-74].

Rekurrente CDI-Episoden stellen für die betroffenen Patienten eine hohe persönliche Belastung dar. Im Vergleich zu CDI-Patienten ohne Rekurrenz ist das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer Rekurrenz deutlich erhöht. Beispielsweise konnten Taori et al. in einer in Schottland durchgeführten Studie feststellen, dass die 1-Jahres-Mortalität von Patienten mit CDI-Rekurrenz im Vergleich zu Patienten ohne Rekurrenz signifikant höher war (16,4%, $p < 0,001$) [75]. In einer großen retrospektiven Kohorten-Studie mit 3.958 CDI-Patienten konnte des Weiteren gezeigt werden, dass sowohl die 90-Tage- (24,2% vs. 17,7%; $p = 0,002$) als auch die 180-Tage-Mortalitätsrate (36,3% vs. 25,7%; $p < 0,001$) bei Patienten mit rekurrenter CDI signifikant erhöht war [76].

Die CDI erhöht jedoch nicht nur die Mortalität der Patienten, sondern stellt auch unabhängig von der Mortalität eine bedeutende Belastung für die Patienten dar. Bei einer Darmperforation infolge der CDI oder schweren therapierefraktären Verläufen, die mit einem toxischen Megakolon oder einem Ileus verbunden sein können, ist beispielsweise eine chirurgische Intervention in Form einer teilweisen oder vollständigen Kolektomie mit allen damit verbundenen Konsequenzen auf Funktionsfähigkeit und Lebensqualität des Patienten angezeigt. [1, 23, 60, 77]

Daneben ist auch allgemein von einem entscheidenden Einfluss der CDI auf die Lebensqualität auszugehen, dessen genaues Ausmaß für den Patienten in klinischen Studien bisher aber nur unregelmäßig erfasst wurde [78, 79]. Dementsprechend sind Ergebnisse zu diesem Themenkomplex bisher noch selten und der Einfluss auf die Lebensqualität bei CDI-Patienten wurde entsprechend noch nicht vollständig verstanden [79, 80].

Grundsätzlich berichten Patienten mit CDI, dass der dauerhafte, wässrige und letztlich nicht kontrollierbare Durchfall, wie er charakteristisch für die CDI ist, den Haupteinfluss auf das tägliche Leben ausmacht und die Patienten an der Ausübung ihrer normalen Aktivitäten hindert. Aber auch die mögliche stationäre Aufnahme hat einen gewichtigen Einfluss auf die Lebensqualität der CDI-Patienten. Vor einer Hospitalisierung fühlten sich Patienten mit CDI vorwiegend aufgrund ihrer schwachen körperlichen Verfassung und der Krankenschreibung im Beruf beschämt, niedergeschlagen, reizbar und ängstlich. Durch die stationäre Aufnahme kam es zu einer weiteren emotionalen Verschlechterung, die auf Gefühle der Einsamkeit und Beunruhigung als Folge der Isolation zurückzuführen waren. Auch wenn sich die Situation der Patienten nach der Entlassung grundsätzlich verbesserte, berichteten die meisten Patienten dennoch weiterhin von dauerhafter Beunruhigung und Angst vor einem Wiederauftreten der CDI, wodurch sie in Bezug auf ihre Essgewohnheiten und ihre Hygiene sehr viel sorgfältiger agierten. [79]

Der Einfluss der CDI auf die Lebensqualität der Patienten ist bei Patienten rekurrenter CDI noch einmal deutlich stärker als bei Patienten ohne Rekurrenz. Dies unterstreichen die Ergebnisse einer Studie zur Validierung des neuartigen CD-spezifischen Fragebogens Cdiff32, mit 98 Patienten rekrutiert, von denen 76 Patienten zusätzlich auch den

Referenzfragebogen Short-Form-36 (SF-36) ausgefüllt hatten. Für beide Fragebögen zeigte sich eine konsistente Abnahme der Lebensqualität mit steigender Anzahl an Episoden sowie eine konsistente Verbesserung mit zunehmender zeitlicher Distanz von der letzten Episode. [81]

Eine CDI ist jedoch nicht nur für die Gesundheit des Patienten relevant, sie bedeutet auch eine hohe finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem. Heimann et al. haben in einer Arbeit die Höhe der Kosten geschätzt, die dem deutschen Gesundheitssystem aufgrund einer initialen CDI-Episode und aufgrund einer CDI-Rekurrenz entstehen [82]. In einer retrospektiven Analyse wurden Krankenhausdaten von 150 stationär behandelten Patienten ausgewertet. Diese 150 Patienten in der CDI-Gruppe wurden mit 150 Patienten einer Nicht-CDI-Kontrollgruppe verglichen, die aus anderen Gründen ebenfalls stationär behandelt wurden. Beide Gruppen waren bezüglich Demografie, Erkrankungen und Komorbiditäten vergleichbar. Auf Basis der Analyse wurden die stationären Kosten der Patienten mit einer initialen CDI-Episode auf 18.463 € geschätzt, wohingegen die Kosten der Kontrollgruppe bei 14.531 € lagen. Die direkten Kosten, die auf die CDI zurückzuführen sind, belaufen sich somit auf 3.932 € (18.463 € abzüglich 14.531 €). Der Kostenunterschied ergibt sich hauptsächlich aus der Tatsache, dass die Patienten mit CDI auf der Intensivstation behandelt wurden. Betrachtet man die Kosten für die Behandlung der Patienten mit einer CDI-Rekurrenz (73.898 €), so sind diese dagegen vierfach höher als die Kosten einer initialen CDI-Episode (18.463 €), was auf einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zurückzuführen ist (94 Tage bei der CDI-Rekurrenz im Vergleich zu 32,2 Tagen bei der initialen CDI-Episode). Aus der Differenz ergeben sich die direkten Kosten einer CDI-Rekurrenz in Höhe von 55.435 € (73.898 € abzüglich 18.463 €).

Die Analysen von Heimann et al. zeigen, dass CDI-Rekurrenzen wesentliche Kostentreiber im Gesundheitssystem sind, da sie mit schwerwiegenden Komplikationen und damit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einhergehen [22, 38, 82, 83]. Geeignete Gegenmaßnahmen sind aus Sicht des gesundheitlichen Gesamtbudgets folglich notwendig [82, 84].

Die CDI und der dargestellte Zusammenhang von Standard-Antibiotikatherapie und rekurrenten Episoden sowie der damit verbundene zunehmende Bedarf intensiver medizinischer Intervention sind eine zunehmende Herausforderung für das Gesundheitswesen. Bisher war in Deutschland kein Arzneimittel verfügbar, das den hohen therapeutischen Bedarf einer nachgewiesenen Wirksamkeit in der Prävention rekurrenter CDI-Episoden deckt. Dieser Bedarf ist umso höher für Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko.

Durch die Markteinführung von Bezlotoxumab wird nun erstmalig ein Wirkstoff verfügbar, der diesen therapeutischen Bedarf decken kann. Bezlotoxumab ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI. Laut Fachinformation muss Bezlotoxumab während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden. [67]

Die Kombination aus Standard-Antibiotikatherapie und Bezlotoxumab ermöglicht damit nun die Behandlung der akuten Episode der CDI einerseits und die Prävention zukünftiger Episoden andererseits.

Fazit

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorüberlegungen

Aktuell gehört die Infektion mit *Clostridium difficile* zu den am häufigsten beobachteten nosokomialen Infektionen und ist zudem eine der Hauptursachen für das Auftreten einer infektiösen Diarrhö im Bereich der Gesundheitspflege [34, 70]. Man schätzt, dass mindestens 7 bis 17% aller stationär aufgenommenen, erwachsenen Patienten mit *Clostridium difficile* kolonisiert sind, wobei die Rate bei älteren Patienten in Langzeitbehandlung vermutlich noch höher liegt [85, 86].

Bis zum Ende des 21. Jahrhunderts wurde die CDI hauptsächlich als gut behandelbare Komplikation der antimikrobiellen Therapie angesehen, aber insbesondere mit Beginn der Ausbreitung des epidemischen CD-Stamms 027 zu Anfang des neuen Jahrtausends in Kanada und den USA hat sich die CDI zu einer ernst zu nehmenden Belastung der Gesundheitsversorgung entwickelt [87, 88]. Entsprechende Analysen zeigen, dass die Anzahl der Krankenhausfälle, die u. a. CDI als Entlassdiagnose enthalten, im Zeitraum von 2000 bis 2008 um das 2,5-Fache gestiegen sind [88]. Ähnliche Zahlen lassen sich auch für Deutschland finden; demnach hat sich die Anzahl stationärer Behandlungen mit CDI als Haupt- oder Nebendiagnose von ca. 45.000 Fällen im Jahr 2005 auf ca. 100.000 Fälle im Jahr 2011 in etwa verdoppelt [89]. Neuere Untersuchungen für Europa und die USA legen aber nahe, dass sich die Entwicklung der Inzidenz der CDI auf einem hohen Niveau stabilisiert [88]. Nach

Zahlen des Statistischen Bundesamts zu Haupt- und Nebendiagnosen aus der Fallzahlenbezogenen Krankenhausstatistik lässt sich diese Stabilisierung für die Jahre 2011 bis 2016 auch für Deutschland bestätigen [90].

Problematisch im Zusammenhang mit der Bestimmung der Inzidenz der CDI ist, dass bisher veröffentlichte Informationen hierzu überwiegend aus Untersuchungen mit Patienten in der akuten stationären Behandlung stammen und nur wenig über das Auftreten im ambulanten Bereich bekannt ist [88]. Diese Situation hat zur Folge, dass die Gesamtinzidenz und damit auch die Gesamtbelastung für das Gesundheitssystem durch die CDI vermutlich unterschätzt werden.

Für Deutschland hatten Lübbert et al. in einer von MSD unterstützten Analyse untersucht, wie hoch die Inzidenzrate der antibiotisch behandelten CDI für 2012 in Deutschland war. Grundlage der Analyse war die Deutsche Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung, eine Datenbank der arvato health analytics GmbH, die Krankenkassenroutinedaten hoher Granularität aus einer repräsentativen Stichprobe von (zum Zeitpunkt der Analyse) insgesamt 1,46 Millionen Versicherten beinhaltet. In die Analyse eingeschlossen wurden alle diejenigen Patienten, die entweder eine stationäre Diagnose hatten oder eine ambulante CDI-Diagnose in Verbindung mit einer Verordnung der Antibiotika Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin. Als Ergebnis dieser Analyse konnten 1.223 inzidente CDI-Patienten in der Stichprobe identifiziert werden; das entspricht einer Inzidenzrate von 83 Patienten pro 100.000 Personen bzw. einer Populationsgröße von ca. 66.000 Patienten nach Hochrechnung auf die deutsche Wohnbevölkerung. Der überwiegende Anteil der Patienten in der Stichprobe (85%) wurde im stationären Bereich behandelt, nur ein verhältnismäßig geringer Anteil (15%) im ambulanten Bereich. [34]

Eine ähnliche Herangehensweise wie Lübbert et al. hatte der G-BA 2013 in der Nutzenbewertung zu Fidaxomicin gewählt, um dort die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu schätzen. Grundlage der Analyse waren nach Aussage des G-BA die Daten nach § 217f SGB V; bei diesen Daten handelt es sich um eine Vollerhebung ausgewählter Leistungsdaten der GKV, deren vornehmlicher Erhebungszweck die Berechnungen zur Durchführung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (MorbiRSA) sind. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer ambulanten oder stationären CDI-Diagnose, sofern im Quartal der Diagnosestellung gleichzeitig mindestens eine Verordnung der oben genannten Antibiotika vorlag. Zu beachten ist, dass die Analyse durch die Anknüpfung an die Arzneimittelverordnung im Wesentlichen die Inzidenz der CDI im ambulanten Versorgungsbereich wiedergibt. Je nach Art und Häufigkeit des verordneten Antibiotikums hatte der G-BA zudem noch zwischen mildem behandlungspflichtigem, schwerem und rekurrentem Krankheitsverlauf unterschieden. Mithilfe dieser Analyse konnten insgesamt etwa 33.300 Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CDI identifiziert werden. Von diesen 33.300 Patienten wurde bei 19.800 Patienten von einem milden, bei 2.800 Patienten von einem schweren und bei 10.700 Patienten von einem rekurrenten Krankheitsverlauf ausgegangen. [91, 92]

Beiden Analysen ist gemein, dass sie sich im Wesentlichen auf antibiotisch behandelte Patienten mit CDI beschränken. Sie können demnach keine (G-BA) oder nur eine eingeschränkte Aussage (Lübbert) zur Inzidenz der unbehandelten CDI in Deutschland treffen. Aufgrund des Datenstands der bisherigen Analysen (G-BA: 2012 oder früher² [91]; Lübbert: 2012 [34]) und in Hinblick auf die sehr dynamische Entwicklung der Inzidenz der CDI seit Beginn des Jahrtausends erscheint zudem eine zeitliche Aktualisierung mit neueren Daten sinnvoll. Aus diesen beiden Gründen hat MSD für das vorliegende Dossier eine neue Analyse in Auftrag gegeben, die eine Aussage zur Gesamtinzidenz der CDI in Deutschland mit möglichst aktuellem Datenstand ermöglichen soll.

Bestimmung der Inzidenz der CDI anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Das Design der vorgelegten Analyse orientiert sich an der Auswertung des G-BA zu Fidaxomicin aus dem Jahr 2013, verzichtet im Gegensatz zu dieser aber auf die Beschränkung auf Patienten mit gleichzeitiger Standard-Antibiotikatherapie.³ Dadurch wird sichergestellt, dass die Ergebnisse zur Inzidenz alle Patienten mit CDI, d.h. auch die unbehandelten miteinschließt.

Zugriff auf die Daten des MorbiRSA, die vom G-BA als Grundlage seiner Analyse verwendet wurden, haben nach § 303e SGB V ausschließlich verschiedene öffentliche Institutionen, nicht aber pharmazeutische Unternehmer. Die MorbiRSA-Daten konnten seitens MSD daher für die gewünschte Analyse nicht herangezogen werden; stattdessen wurde auf die Datenbank der arvato health analytics GmbH zurückgegriffen, die auch für die Analysen von Lübbert et al. aus 2016 verwendet wurde. Die Auswertung der Datenbank wurde durch Gesundheitsforen Leipzig durchgeführt.

Wie bereits kurz beschrieben, handelt es sich bei der Deutschen Forschungsdatenbank von arvato health analytics GmbH um eine Sammlung von Krankenkassenroutinedaten aus einer Stichprobe von derzeit ca. 3 Millionen GKV-Versicherten aus 6 Krankenkassen im Zeitraum von 2007 bis 2015. Für diese Population liegen in anonymisierter Form u. a. Stammdaten, zeitbezogene Diagnosen (ambulant und stationär, kodiert nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Classification of Disease and Related Health Problems, ICD], Version 10) und Verordnungen (nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem Code [ATC] und Pharmazentralnummer [PZN]) vor. Die Speicherung der Daten erfolgt im Health-Risk-Data-Set-Format, bei dem es sich im Wesentlichen um eine Erweiterung der MorbiRSA-Daten handelt, und das eine feingranulare Auswertung der Patientendaten ermöglicht. Die in der Stichprobe der Datenbank erfasste Population ist vergleichbar mit der gesamtdeutschen GKV-Population, es gibt nur geringfügige Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung gegenüber

² In den Tragenden Gründen zum Beschluss von Fidaxomicin ist der Datenstand nicht genannt.

³ Der nachfolgende Abschnitt 3.2.4 basiert auf derselben Analyse, dort erfolgt jedoch in einem zweiten Schritt eine Einschränkung der Auswertungspopulation auf behandelte Patienten.

den MorbiRSA-Daten, die dem Bundesversicherungsamt vorliegen. Weiterhin sind auch die Sterberate nach Altersgruppen und die Häufigkeiten der Morbiditätsgruppen im Vergleich zwischen Stichprobe und MorbiRSA-Daten sehr ähnlich. [93]

In Anlehnung an die Analyse des G-BA zu Fidaxomicin wurden in der vorliegenden Analyse alle Patienten berücksichtigt, bei denen eine ambulant gesicherte Diagnose oder eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem ICD-10-Schlüssel A04.7 (Enterokolitis durch *Clostridium difficile*) in mindestens einem Quartal vorlag. In den Tragenden Gründen zu Fidaxomicin [91] ist nicht genau beschrieben, wie mit Patienten umgegangen wurde, die in mehr als einem Quartal eine Diagnose hatten. Im vorliegenden Fall wurde jedes Quartal mit Diagnose separat gewertet, d. h. ein Patient mit Diagnosen in vier Quartalen trägt mit vier separaten Episoden zur Jahresinzidenz bei. Genaugenommen stellt das Ergebnis der Analyse damit nicht eine Schätzung der Inzidenz als Anzahl der CD-infizierten Patienten im Jahr 2015 dar, sondern vielmehr als Anzahl der in einem Jahr aufgetretenen CDI-Episoden. Auf diese Weise trägt das gewählte Vorgehen auch der Tatsache Rechnung, dass ein Patient mehrere CDI-Episoden innerhalb eines Jahres erleiden kann. Die Anzahl der CDI-Episoden in der Stichprobe wird abschließend mithilfe des Hochrechnungsfaktors von 40,3⁴ auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet.

Die Ergebnisse der Auswertung der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung finden sich in Tabelle 3-3. Insgesamt konnten anhand der oben beschriebenen Methodik 3.466 CDI-Episoden in der Stichprobe der Datenbank identifiziert werden. Hochgerechnet auf die Population in der GKV entspricht dies **einer Anzahl von 139.578 Episoden im Jahr 2015**. Von diesen 139.578 Episoden lagen bei 66.245 Episoden ausschließlich stationäre Diagnosen und bei 56.540 Episoden ausschließlich ambulante Diagnosen vor. 16.793 Episoden hatten sowohl ambulante als auch stationäre Diagnosen in einem Quartal.

⁴ $\frac{\text{Anzahl Versicherte in der GKV}}{\text{Anzahl Versicherte im feingranularen Datensatz der Deutschen Forschungsdatenbank}} = \frac{70.728.398}{1.756.319}$

Tabelle 3-3: Anzahl ambulant oder stationär diagnostizierter CDI-Episoden im Jahr 2015

	Anzahl CDI-Episoden^d im Jahr 2015	
	Stichprobe	GKV-Population ^e
Stationär ^a	1.645	66.245
Ambulant ^b	1.404	56.540
Stationär und ambulant ^c	417	16.793
Gesamt	3.466	139.578^f

Quelle: Auswertung der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung, Datenstand: 2015 [94]

a: CDI als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und nicht als ambulante Diagnose

b: CDI als gesicherte ambulante Diagnose und nicht als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose

c: CDI als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und gleichzeitig als gesicherte ambulante Diagnose

d: Entspricht der Anzahl Quartale mit ICD-10-Diagnosecode A04.7 (Enterokolitis durch Clostridium difficile)

e: Hochrechnungsfaktor: 40,3

f: Entspricht Addition der Hochrechnungen aus den einzelnen Versorgungsbereichen. Die unmittelbare Hochrechnung aus der Anzahl der Patienten in der Stichprobe ergibt 139.579 Patienten

CDI: Clostridium difficile Infektion; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie bereits dargelegt, beschäftigen sich bisher veröffentlichte Untersuchungen zur Inzidenz der CDI überwiegend mit Fällen aus dem stationären Bereich. Dementsprechend liegen auch für die Entwicklung der Inzidenz der CDI in den vergangenen Jahren vornehmlich Analysen aus dem stationären Versorgungsbereich vor. Beispielsweise hatten Burckhardt et al. die Entwicklung der CDI-Inzidenz anhand der Auswertung von Meldedaten aus dem Bundesland Sachsen für die Jahre 2002 bis 2006 nachvollzogen [95]. In diesem Zeitraum war die CDI in Sachsen – im Gegensatz zu Gesamtdeutschland – bereits eine meldepflichtige Erkrankung. Burckhardt et al. kamen aufgrund ihrer Auswertung zu dem Schluss, dass die Inzidenz der CDI von 1,7 bis 3,8 Patienten je 100.000 Personen in den Jahren 2002/2003 bis zum Jahr 2006 um das Sechsfache auf 14,8 Patienten je 100.000 Personen angestiegen war [95].

In einer 2014 von Lynen Jansen und Kollegen veröffentlichten Analyse wurde die Entwicklung der CDI-Inzidenz im Zeitraum von 2000 bis 2011 anhand der Daten aus der

Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamt nachvollzogen. Für den Zeitraum ab 2005 lagen hierbei durch die Einführung der Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Statistik sowohl Haupt- und Nebendiagnosen vor, während für den Zeitraum davor nur Hauptdiagnosen verfügbar waren [89]. Die Ergebnisse dieser Analyse können den Anstieg der CDI-Inzidenz im Zeitraum von 2000 bis 2006 bestätigen und zeigen darüber hinaus einen weiteren Anstieg der Fallzahl bis 2011. Im Bereich der verschlüsselten Hauptdiagnosen stieg die Anzahl der CDI-Fälle von 1.268 im Jahr 2000 auf 28.167 in 2011, d. h. um das 22-Fache [89].

Die Entwicklung der CDI in der Fallzahlen-bezogenen Krankenhausstatistik, die MSD für die Erstellung des vorliegenden Dossiers beim Statistischen Bundesamt angefordert hatte, zeigt für die Jahre 2011 bis 2016 hingegen eine Stabilisierung der Inzidenz, wenn auch auf einem sehr hohen Niveau von ca. 100.000 bis 110.000 Fällen im Jahr (vgl. Abbildung 3-2) [90].

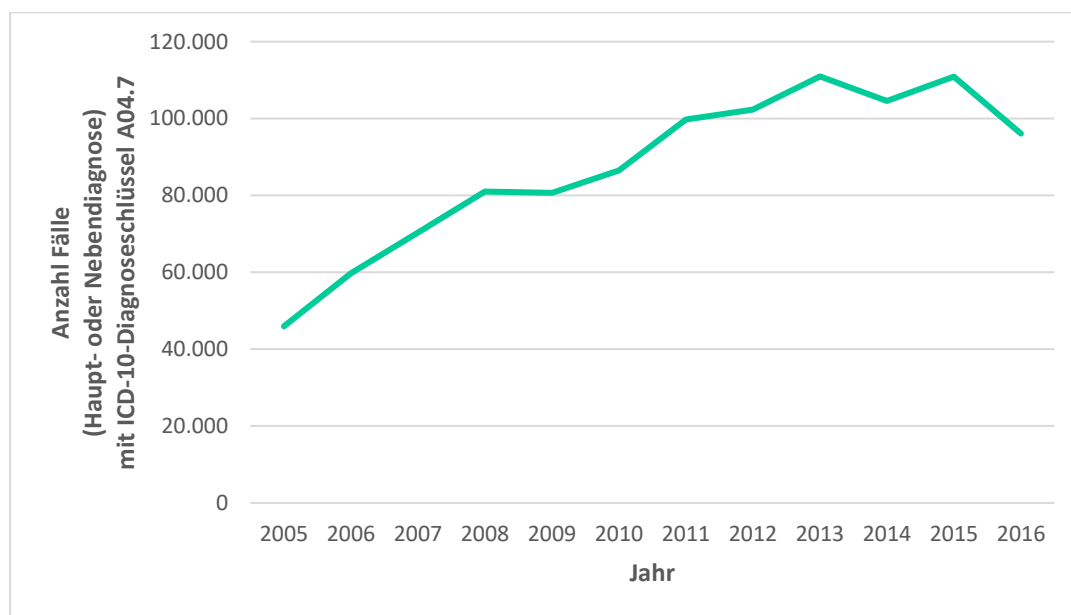


Abbildung 3-2: Entwicklung der Inzidenz der CDI von 2005 bis 2016

Quelle: Fallzahlen-bezogene Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts 2017 [90]

Insgesamt entwickelte sich die CDI-Inzidenz in den vergangenen ca. 16 Jahren äußerst dynamisch. Sie war zunächst geprägt durch einen starken Anstieg der Inzidenz vom Beginn des Jahrtausends bis etwa ins Jahr 2010, dann durch eine Stabilisierung in den vergangenen ca. 5 Jahren. Dies zeigt, dass eine Prognose der zukünftigen Entwicklung dieser Infektionskrankheit nicht ohne Weiteres möglich ist. Zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhersagbare Faktoren wie das Auftreten eines besonders virulenten Bakterienstamms (wie es beispielsweise das Auftauchen von Ribotyp 027 zu Beginn des Jahrtausends war) oder die flächendeckende Einführung besonderer Hygiene- oder Präventionsmaßnahmen können zur Veränderung der Tendenz innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums führen.

Für die im Rahmen dieses Dossiers notwendige Angabe zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden 5 Jahren wird ausgehend vom Trend der CDI-Fälle in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts von 2011 bis 2016 **für die Jahre 2018 bis 2022 von einer**

gleichbleibenden Inzidenz der CDI von 139.578 Fällen (vgl. Tabelle 3-3) ausgegangen, wobei die dargelegten Unsicherheiten zu berücksichtigen sind.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Bezlotoxumab	7.856 – 43.487	6.802 – 37.653
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, umfasst die Zielpopulation von Bezlotoxumab erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzzisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin. Die Schätzung der Gesamtinzidenz der CDI im Abschnitt 3.2.3 schließt hingegen auch Patienten ein, die unbehandelt bleiben – insbesondere auch die, die nicht mit einer Standard-Antibiotikatherapie behandelt werden –, und differenziert auch

nicht zwischen Patienten mit hohem oder niedrigem Risiko einer CDI-Rekurrenz. Aufgrund dieser Unterschiede kann die Schätzung der Gesamtinzidenz die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nur unzureichend wiedergeben. Ausgehend von der Schätzung der Gesamtinzidenz wurde die Analyse der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung daher in mehreren Schritten weiter verfeinert, um eine möglichst exakte Schätzung der Zielpopulation zu ermöglichen.

Abbildung 3-3 zeigt in einer Übersicht die einzelnen Schritte zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Ausgangspunkt der Schätzung (**Schritt A**) ist die bereits bekannte Bestimmung der Gesamtinzidenz der CDI, d.h. der Anzahl der ambulant oder stationär diagnostizierten CDI-Episoden.

In **Schritt B** wird diese Schätzung dann dahingehend verfeinert, dass nur solche Episoden berücksichtigt werden, bei denen im gleichen Quartal mindestens eine Verordnung eines Wirkstoffs der Standard-Antibiotikatherapie vorgenommen wurde. Schritt B wurde zudem zur Plausibilisierung der Herleitung im Vergleich zu den Berechnungen des G-BA in der Nutzenbewertung von Fidaxomicin herangezogen.

In **Schritt C** erfolgte im Weiteren dann eine Bestimmung der Anzahl der CDI-Episoden mit Arzneimittelverordnung, in denen für die Patienten ein hohes Risiko einer Rekurrenz bestanden hatte. Dies erfolgte zum einen anhand der Multiplikation des Ergebnisses aus Schritt B mit dem Anteil rekurrenter CDI-Episoden, die der G-BA im Verfahren von Fidaxomicin bestimmt hatte (**Schritt C1**). Zum anderen wurden Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko anhand des Vorliegens von mindestens einem Risikofaktor direkt aus den Daten der Deutschen Forschungsdatenbank (**Schritt C2**) erhoben.

Schritt D schließlich führt die Ergebnisse aus den Schritten C1 und C2 in einer Spanne zusammen.

Mit Ausnahme von Schritt C1, für dessen Bestimmung zusätzlich die in Schritt B berechnete Anzahl an CDI-Episoden herangezogen wurde, wurden die einzelnen Schritte grundsätzlich direkt aus der Deutschen Forschungsdatenbank bestimmt. Die Schritte A und B dienen demnach nicht als Berechnungsgrundlage für die weiteren Schritte, sondern werden vornehmlich zur Illustration der Herleitung dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens in den einzelnen Schritten findet sich in den folgenden Abschnitten.

Zu beachten ist, dass die in Abbildung 3-3 genannte Größe der Zielpopulation genau genommen nicht eine Anzahl an Patienten mit der Erkrankung beschreibt, sondern vielmehr die Anzahl an CDI-Episoden in einem Jahr wiedergibt, für die die Anwendung von Bezlotoxumab laut Anwendungsgebiet in Betracht kommt.

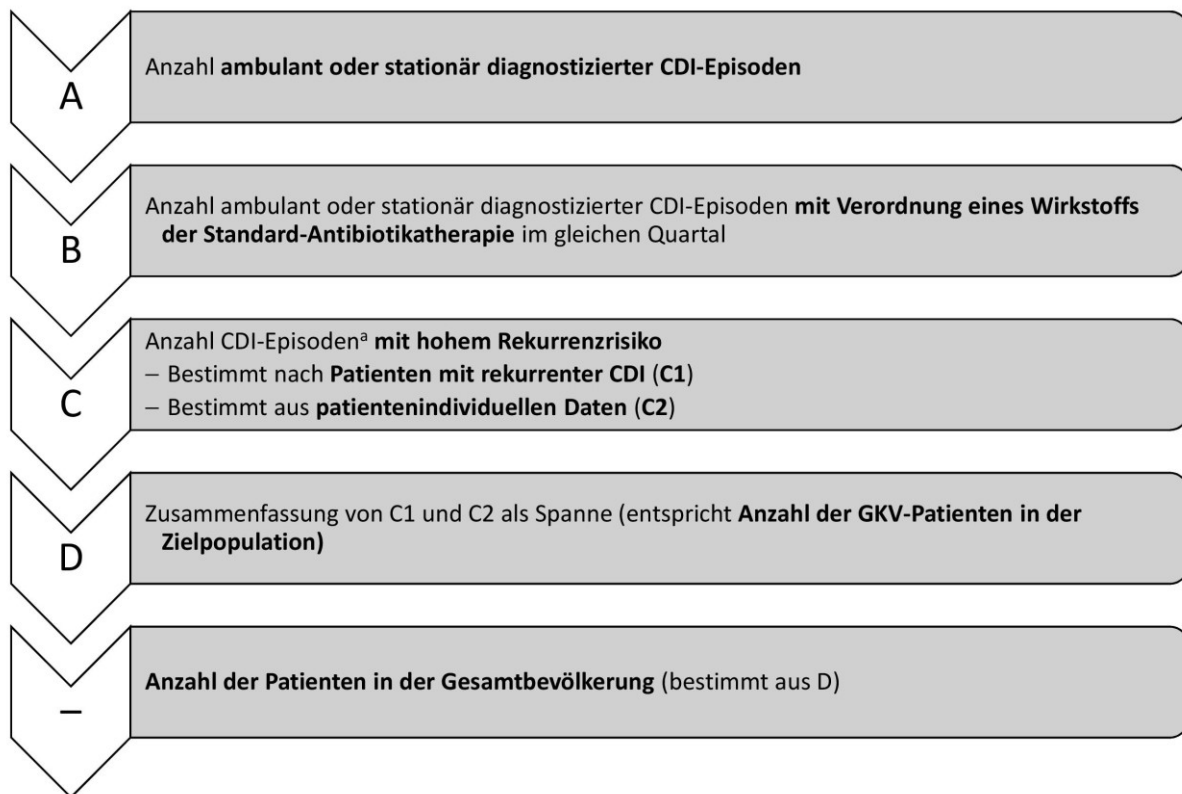


Abbildung 3-3: Herleitung der Anzahl der Größe der Zielpopulation

a: ambulant oder stationär diagnostizierte CDI-Episoden mit Verordnung eines Wirkstoffs der Standard-Antibiotikatherapie im gleichen Quartal. CDI – Clostridium difficile Infektion, GKV – Gesetzliche Krankenversicherung

A. Anzahl ambulant oder stationär diagnostizierter CDI-Episoden

Ausgangspunkt der Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist die Bestimmung der Gesamtinzidenz der CDI, d.h. die Bestimmung der Anzahl der Fälle mit ambulanter oder stationärer Diagnose einer CDI. Es handelt sich um dieselbe Analyse, die auch bereits für die Bestimmung der Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 verwendet wurde (vgl. Tabelle 3-3).

Für die Bestimmung der Anzahl ambulant oder stationär diagnostizierter CDI-Episoden wurden all diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen eine ambulant gesicherte oder eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem ICD-10-Schlüssel A04.7 in mindestens einem Quartal vorlag. Bei Patienten mit Diagnosen in mehr als einem Quartal wurde jedes Quartal mit Diagnose als separater Fall gewertet. Die Anzahl der Episoden wurde

anschließend mit dem Hochrechnungsfaktor 40,3⁵ auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet.

Insgesamt konnten anhand dieser Auswertung für das Jahr 2015 **139.578 Fälle mit ambulanter oder stationärer CDI-Diagnose** identifiziert werden (vgl. Tabelle 3-5).

B. Anzahl ambulant oder stationär diagnostizierter CDI-Episoden mit Arzneimittel-Verordnung im gleichen Quartal

Laut Fachinformation von ZINPLAVA[®] muss Bezlotoxumab während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden [67]. Insofern ist auch die Zielpopulation für das vorliegende Dossier auf Patienten mit Standard-Antibiotikatherapie einzuschränken. Für Schritt B wurde die Analyse aus Schritt A daher um ein Kriterium erweitert: Es wurden nur solche Patienten ausgewertet, bei denen neben der ambulanten oder stationären CDI-Diagnose im gleichen Quartal auch mindestens eine Verordnung eines Standard-Antibiotikums für die CDI vorlag. Als Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Behandlung der akuten Episode in Abschnitt 3.2.1) wurden hierbei die Wirkstoffe Metronidazol (ATC-Codes: P01AB01, J01XD01), Vancomycin (A07AA09, J01XA01) und Fidaxomicin (A07AA12) berücksichtigt.

Da Informationen zur medikamentösen Therapie in der Deutschen Forschungsdatenbank ausschließlich für den ambulanten, nicht aber für den stationären Versorgungsbereich zur Verfügung stehen, entspricht das Ergebnis der Analyse in Schritt B den Patienten, deren antibiotische Behandlung zumindest zeitweise im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt wurde. Da sie die stationären Verordnungen nicht einschließt, unterschätzt diese Zahl zwar die Größe der Zielpopulation, die eine Antibiotikatherapie für CDI erhält, aber der dadurch nicht berücksichtigte Teil der Population erhält die Antibiotikatherapie primär im stationären Bereich und kommt entsprechend der Fachinformation für eine Gabe von Bezlotoxumab in der ambulanten Versorgung nicht infrage.

Als Ergebnis der Analyse in Schritt B konnten **45.345 ambulant oder stationär in 2015 diagnostizierte CDI-Episoden** identifiziert werden, **bei denen im gleichen Quartal auch mindestens eine Verordnung eines Wirkstoffs der Standard-Antibiotikatherapie vorgenommen worden war** (vgl. Tabelle 3-5).

Zum Vergleich: der G-BA hatte bei der Bestimmung der Zielpopulation von Fidaxomicin insgesamt 33.300 Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CDI identifiziert [91, 92]. Beide Analysen, die von MSD einerseits und die des G-BA andererseits, verfolgen einen methodisch vergleichbaren Ansatz und unterscheiden sich vor allem darin, dass in der neueren Analyse von MSD auch Verordnungen von Fidaxomicin berücksichtigt wurden, das zum Datenstand der Analyse des G-BA noch nicht im deutschen Markt eingeführt war. Dieser Unterschied hat vermutlich aber keinen nennenswerten Einfluss auf die Schätzung, da Patienten, die heutzutage Fidaxomicin erhalten, früher sicherlich mit Vancomycin oder

⁵ $\frac{\text{Anzahl Versicherte in der GKV}}{\text{Anzahl Versicherte in feingranularem Datensatz der Deutschen Forschungsdatenbank}} = \frac{70.728.398}{1.756.319}$

Metronidazol behandelt worden wären. Zudem unterscheiden sich beide Analysen in der Datenquelle; da seitens pharmazeutischer Unternehmer keine Möglichkeit der Auswertung des MorbiRSA-Datensatzes besteht, musste die vorliegende Analyse auf Grundlage der Stichprobe der Deutschen Forschungsdatenbank durchgeführt werden. Die höhere Anzahl an CDI-Episoden in der Analyse der Deutschen Forschungsdatenbank im Vergleich zur Analyse des G-BA lässt sich zumindest teilweise durch die leicht höhere CDI-Inzidenz im Jahr 2015 erklären (vgl. die Entwicklung der CDI-Inzidenz im stationären Bereich in Abbildung 3-2). Zudem ist nicht auszuschließen, dass sich die Anteile von stationärer Versorgung zu ambulanter Versorgung der CDI bei gleichbleibender oder leicht steigender Gesamtinzidenz im zeitlichen Bereich von 2012 bis 2015 leicht zugunsten der ambulanten Versorgung verschoben haben.

Sensitivitätsanalysen zu Analyseschritt B

Höhere zeitliche Auflösung durch Verwendung des Verordnungsdatums

Entscheidend für die Initiierung einer Behandlung mit Bezlotoxumab – und damit indirekt für die Größe der Zielpopulation – ist das Auftreten einer behandlungsbedürftigen CDI-Episode. Mitunter erleiden Patienten im Verlauf eines Jahres durch das Auftreten von Rekurrenzen mehr als eine CDI-Episode.

In den Analyseschritten A und B wurde versucht, diese Problematik dadurch zu adressieren, dass nicht die Anzahl der Patienten mit einer CDI-Diagnose in mindestens einem Quartal als Krankheitsfall gewertet wurde, sondern vielmehr jedes Quartal mit Diagnose separat (ein Patient mit Diagnosen in vier Quartalen trägt also mit vier Fällen zur Größe der Zielpopulation bei). Letztendlich ist jedoch auch diese Vorgehensweise durch die zeitliche Auflösung limitiert, da einzelne Episoden nicht zwangsläufig in unterschiedlichen Quartalen auftreten müssen, sondern auch mehrere Episoden in einem Quartal beobachtet werden können.

Die Möglichkeit der höheren zeitlichen Auflösung in der Deutschen Forschungsdatenbank im Vergleich zum MorbiRSA wurde für die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse genutzt, in der anhand des Datums der Arzneimittelverordnung abgeschätzt wurde, wie hoch der Anteil der Patienten mit mehr als einer Episode im Quartal war.

Die Aufgreifkriterien dieser Sensitivitätsanalyse sind analog zu Schritt B, jedoch erfolgte die Definition einer CDI-Episode nicht quartalsweise, sondern wurde anhand des genauen Datums der Verordnung durch den Arzt bestimmt. Als Beginn der Episode gilt hierbei jeweils das Datum der ersten Verordnung im Quartal; alle Verordnungen innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Episode werden dieser zugerechnet. Arzneimittel-Verordnungen, die in einem Zeitraum von mehr als 14 Tagen nach Beginn der letzten Episode vorgenommen wurden, begründen jeweils den Beginn einer neuen Episode. Der Zeitraum von 14 Tagen zur Abgrenzung der einzelnen Episoden untereinander wurde gewählt, da aktuelle Leitlinien diesen Zeitraum als maximale Dauer der Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der akuten Episode empfehlen [21, 57-62].

Als Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse zu Schritt B konnten für das Jahr 2015 insgesamt **55.061 eigenständige CDI-Episoden** identifiziert werden. Die **durchschnittliche Anzahl an Episoden bezogen auf Patienten mit mindestens einer Episode im Jahr beträgt damit 1,34** und stimmt gut mit bekannten Werten zur Auftretenshäufigkeit der CDI-Rekurrenz überein (vgl. auch Schritt C).

Möglicher Fehler durch Diagnose und Behandlung über die Quartalsgrenze hinweg

Eine Unsicherheit in Analyseschritt B ergibt sich dadurch, dass in wenigen Fällen die Diagnose unmittelbar vor Ende des vorherigen Quartals stattgefunden haben könnte, die Standard-Antibiotikatherapie aber erst nach Beginn des nächsten Quartals verordnet wurde. Wurde im Laufe des nächsten Quartals nun keine CDI diagnostiziert, würde diese CDI-Episode in der Analyse nicht berücksichtigt werden, da in beiden Quartalen jeweils eines der beiden Aufgreifkriterien (Diagnose oder Arzneimittel-Verordnung) nicht erfüllt wäre. Die Unsicherheit, die sich aus diesem Umstand ergibt, wurde versucht mithilfe einer Sensitivitätsanalyse zu quantifizieren (vgl. Abbildung 3-4). In diese Analyse wurden all diejenigen Patienten eingeschlossen, die in Quartal 1 eine CDI-Diagnose, aber keine Arzneimittel-Verordnung hatten und bei denen im darauffolgenden Quartal 2 ohne Diagnose eine Arzneimittel-Verordnung innerhalb der ersten 14 Tage vorlag. Die Sensitivitätsanalyse ergab eine **Anzahl von 5 CDI-Episoden** in der Stichprobe, **auf die diese Kriterien zutreffen**. Die sich aufgrund des genannten Fehlers ergebende Unsicherheit kann demnach als vernachlässigbar gering angesehen werden.

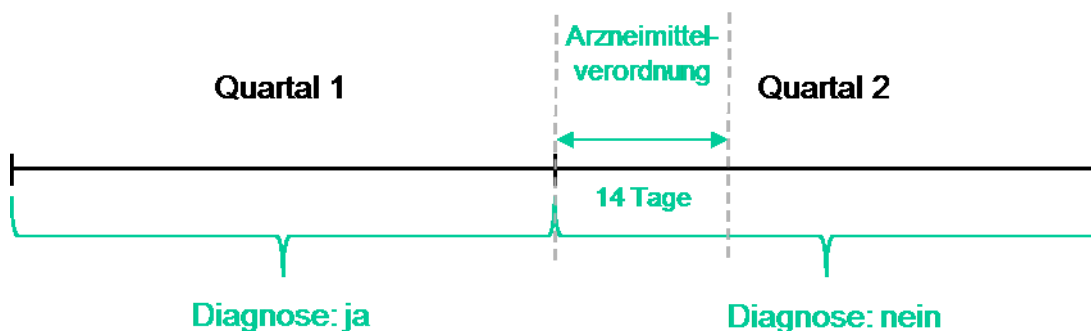


Abbildung 3-4: Sensitivitätsanalyse zu Schritt B – möglicher Fehler durch Diagnose und Behandlung über Quartalsgrenze hinweg

C. Anzahl ambulant oder stationär diagnostizierter CDI-Episoden mit Arzneimittel-Verordnung im gleichen Quartal und hohem Risiko einer Rekurrenz

Letzter Schritt in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation ist die Bestimmung des Anteils der medikamentös behandelten CDI-Patienten, bei denen ein hohes Risiko einer CDI-Rekurrenz entsprechend dem Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab vorliegt. Zur Bestimmung dieser Patientengruppe wurden zwei unabhängige Herangehensweisen gewählt.

Zum einen wurde die tatsächliche Rate des Auftretens von CDI-Rekurrenzen als näherungsweise Schätzung des hohen Risikos herangezogen (Analyse C1). Die Rationale hinter diesem

Vorgehen ist, dass bei einem Patienten, bei dem eine CDI-Rekurrenz tatsächlich aufgetreten ist, zuvor mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein hohes Rekurrenz-Risiko vorgelegen hatte. Letztendlich handelt es sich bei dieser Herangehensweise aber vermutlich um eine Unterschätzung der tatsächlichen Rate an Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko, da Patienten trotz hohen Risikos nicht zwangsläufig auch eine Rekurrenz erleiden mussten. Dennoch ist die Behandlung auch dieser Patienten durch die Zulassung von Bezlotoxumab abgedeckt.

Im European Public Assessment Report (EPAR) zu Bezlotoxumab werden Rekurrenzzraten der CDI von ca. 15 bis 35 % berichtet [36]. In diese Reichweite fallen im Wesentlichen auch die Ergebnisse der Auswertung, die der G-BA im Zusammenhang mit Fidaxomicin durchgeführt hatte. Nach dieser Analyse sind 10.700 von insgesamt 33.300 behandlungsbedürftigen CDI-Episoden im ambulanten Bereich, d.h. ca. 32 % der Fälle, rekurrenten Krankheitsverläufen zuzurechnen [92].

Für die weitere Berechnung in der Analyse C1 zur Berechnung der Anzahl der CDI-Episoden, bei denen beim Patienten ein hohes Rekurrenzzisiko vorgelegen hatte, wurde hingegen die niedrigere Untergrenze der im EPAR genannten Spanne (15 %) verwendet. Die Berechnung erfolgte als Multiplikation des relativen Werts mit der Anzahl der CDI-Episoden aus Analyseschritt B. Insgesamt konnten auf diese Weise **6.802 CDI-Episoden mit hohem Rekurrenzzisiko** bestimmt werden ($15,0\% \times 45.345$ CDI-Episoden, vgl. Tabelle 3-5).

Zum anderen wurde in einer eigenständigen Analyse die Anzahl der Episoden, bei denen beim Patienten ein hohes Rekurrenzzisiko vorlag, anhand verschiedener Risikofaktoren unmittelbar aus den Daten der Deutschen Forschungsdatenbank bestimmt (Analyse C2). Die Frage, welche Risikofaktoren entscheidend für die Definition der Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko sind, wurde auch im Rahmen der Zulassung von Bezlotoxumab sehr ausführlich diskutiert. Die European Medicines Agency (EMA) kam nach Betrachtung der vorliegenden Daten und nach Konsultation von in der Therapie der CDI erfahrenen medizinischen Experten zu dem Schluss, dass Hochrisikopatienten „vornehmlich (aber nicht ausschließlich)“⁶ durch das Vorliegen eines Alters ≥ 65 Jahre, einer CDI-Vorgeschichte, einer Immunsuppression, eines hypervirulenten CD-Stamms (einschließlich Ribotyp 027) oder einer schweren CDI definiert sind [36]. Diese im EPAR dokumentierte Beurteilung der EMA zum hohen Rekurrenzzisiko spiegelt sich auch in Tabelle 3 (Abschnitt 5.1) der Fachinformation von Bezlotoxumab wider [67].

Der Auffassung der EMA folgend wurden als Hochrisiko-Patienten dementsprechend diejenigen Patienten angesehen, bei denen mindestens einer der Risikofaktoren vorlag, die im EPAR und – daraus abgeleitet – in Tabelle 3 der Fachinformation genannt sind [36, 67], jedoch nur dann, wenn diese auch sinnvoll in der Analyse operationalisierbar waren. Aufgrund dessen konnten beispielsweise die Risikofaktoren, die sich auf den Ribotyp des verursachenden CD-Stamms beziehen, nicht berücksichtigt werden, da Daten hierzu in

⁶ EPAR, S. 108: “[...] particularly pertaining to patients who presented risk factors **primarily (but not exclusively)** associated with higher risk of CDI recurrence.” [36]

Deutschland routinemäßig nicht erhoben werden und im Speziellen im Datensatz der Deutschen Forschungsdatenbank auch nicht vorliegen.

Im Einzelnen wurden in Analyse C2 alle CDI-Episoden (Definition der Episode wie in B) berücksichtigt, bei denen mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag:

- Alter des Versicherten ≥ 65 Jahre
- Versicherter hatte eine oder mehrere CDI-Episoden in den vergangenen 6 Monaten.
- Versicherter ist immunsupprimiert.

Die Identifikation immunsupprimierter Patienten erfolgt anhand der Kombination bestimmter ICD-10-Diagnosecodes mit Verordnungen und/oder Behandlungsprozeduren, die für eine Immunsuppression charakteristisch sind. Einen detaillierten Überblick über die Kriterien bietet die zugrunde gelegte Quelle von Gesundheitsforen Leipzig [94].

- Episode mit stationärer Hauptdiagnose CDI

Die stationäre Hauptdiagnose wird als Surrogat für schwere CDI herangezogen. Die Vorgehensweise folgt hier der Definition des Robert Koch-Instituts (RKI), nach der alle Patienten, die aufgrund einer CDI hospitalisiert werden müssen (d.h. CDI als Hauptdiagnose aufweisen), einem schweren Fall der CDI gleichzusetzen sind. [23].

Insgesamt ergibt sich aus der Analyse C2 eine Anzahl von **37.653 CDI-Episoden, bei denen ein hohes Rezurrenzzisiko des Patienten vorlag** (vgl. Tabelle 3-5). Dies entspricht einem relativen Anteil von 84,6%, bezogen auf die Zahl aller medikamentös behandelten CDI-Episoden im Jahr 2015.

Wie oben beschrieben, deckt Analyse C2 die wichtigsten Risikofaktoren für das Wiederauftreten einer CDI ab. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass weitere, hier unberücksichtigte Risikofaktoren vorliegen. Die Nichtberücksichtigung dieser möglichen weiteren Risikofaktoren führt tendenziell zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Größe der Zielpopulation. Aufgrund des hohen relativen Anteils an der Gesamtzahl aller medikamentös behandelten CDI-Episoden bei Berücksichtigung der oben genannten Risikofaktoren wird die dadurch verursachte Unsicherheit aber als gering angesehen.

D. Zusammenfassung von C1 und C2 als Spanne

Im Analyseschritt C wurden zwei unabhängige Herangehensweisen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation für Bezlotoxumab gewählt. Beide Herangehensweisen sind mit Unsicherheiten versehen, so dass die Angabe der Zielpopulation als einzelne Schätzung nicht sinnvoll ist. Für das vorliegende Dossier wird daher von einer Spanne in der Größe der Zielpopulation von **6.802 bis 37.653 CDI-Episoden ausgegangen, in denen beim Patienten ein hohes Rezurrenzzisiko vorgelegen hatte** (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Größe der Zielpopulation (GKV-Patienten)

Analyseschritt	Anzahl CDI-Episoden in 2015		
		Stichprobe	GKV-Population ^f
A. Ambulant oder stationär diagnostizierte CDI-Episoden ^a		3.466	139.578
B. Ambulant oder stationär diagnostizierte CDI-Episoden mit AM-VO im gleichen Quartal ^{a, b}		1.126	45.345
C. Ambulant oder stationär diagnostizierte CDI-Episoden mit AM-VO im gleichen Quartal ^{a, b} und hohem Risiko einer Rekurrenz			
<i>C1. Hohes Rezurrenzzisiko, bestimmt nach Patienten mit rezurrenter CDI^c</i>	15,0%	–	6.802 ^e
<i>C2. Hohes Rezurrenzzisiko, bestimmt nach Risikofaktoren aus patientenindividuellen Daten^d</i>	84,6% ^e	935	37.653
D. Zusammenfassung von C1 und C2 in Spanne			6.802 – 37.653
Quelle: Auswertung der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung, Datenstand: 2015 [94]			
a: Entspricht der Anzahl der Quartale mit ICD-10-Diagnosecode A04.7 (Enterokolitis durch Clostridium difficile)			
b: Mindestens eine Verordnung der Arzneimittel Metronidazol (ATC-Codes: P01AB01, J01XD01), Vancomycin (A07AA09, J01XA01) oder Fidaxomicin (A07AA12) im gleichen Quartal wie die Diagnose			
c: Anteil der Patienten mit CDI-Rekurrenz als näherungsweise Schätzung des hohen Risikos einer CDI [91, 92]			
d: Anzahl der Patienten mit mindestens einem der in Tabelle 3 der Fachinformation von Bezlotoxumab genannten Risikofaktoren (außer: Ribotyp 027 und hypervirulenter CD-Stamm, da in Datenbank nicht abgebildet) [67]			
e: Berechnet aus B			
f: Hochrechnungsfaktor: 40,3			
AM-VO: Arzneimittelverordnung; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CDI: Clostridium difficile Infektion; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10			

Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Gesamtbevölkerung)

Die Berechnung der Anzahl der CDI-Episoden in der Gesamtbevölkerung, bei denen ein hohes Rezurrenzzisiko vorlag, wurde anhand folgender Formel vorgenommen:

$$\frac{\text{Gesamtbevölkerung 2015}}{\text{Gesamtzahl Versicherte 2015}} \times \text{Anzahl CDI-Episoden in GKV-Population}$$

Laut Angaben der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes betrug die Gesamtbevölkerung Deutschlands 2015 im Jahresdurchschnitt 81.686.611 Personen [96]; die Anzahl gesetzlich versicherter Personen (inkl. Familienmitglieder) lag im gleichen Jahr nach Auskunft des Bundesministeriums für Gesundheit bei 70.728.000 [97].

Damit ergibt sich für die Gesamtbevölkerung eine Größe der Zielpopulation von **7.856 bis 43.487 CDI-Episoden mit hohem Rezurrenzrisiko** im Jahr 2015.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	6.802 – 37.653
CDI: Clostridium difficile Infektion; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1; eine weitere Aufteilung der Zielpopulation erfolgte nicht, da sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben hatten. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-4,

wobei zu beachten ist, dass es sich im eigentlichen Sinn nicht um eine Patientenzahl handelt, sondern um die Anzahl an CDI-Episoden, bei denen die Anwendung von Bezlotoxumab im Sinne seiner Zulassung in Betracht kommt. Als Zusatznutzen wird, wie in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers hergeleitet, ein „Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen“ beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen etc. herangezogen, die MSD zu Beginn der Dossiererstellung aus vorangegangenen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.org) durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf; ein systematischer Ein- oder Ausschluss der gefundenen Publikationen fand nicht statt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von ZINPLAVA®.

Inzidenz der Erkrankung; Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Bestimmung der Inzidenz der CDI in Deutschland ebenso wie die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte durch eine Analyse von Krankenkassen-routinedaten in der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung, die von der arvato health analytics GmbH betrieben wird. Die Analyse in der Deutschen Forschungsdatenbank wurde durch Gesundheitsforen Leipzig im Auftrag von MSD durchgeführt. Datenstand der Analyse ist das Jahr 2015, wobei für einzelne Analyseteilschritte (Sensitivitätsanalyse zu Quartalsgrenzen überschreitenden Episoden, Vorgeschichte der CDI in den vergangenen sechs Monaten) zusätzlich auf Daten aus dem Jahr 2014 zurückgegriffen wurde.

Das Design der Analyse orientiert sich am Vorgehen des G-BA in der Nutzenbewertung von Fidaxomicin [91, 92], wurde aber für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation durch die zusätzlichen Möglichkeiten der Deutschen Forschungsdatenbank im Vergleich zu den Daten des MorbiRSA weiter verfeinert, um eine möglichst genaue Schätzung zu ermöglichen.

Die Deutsche Forschungsdatenbank beinhaltet eine Stichprobe von etwa 3 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland, die den Daten von 6 Krankenkassen entstammen. Um eine Aussage zur Gesamtinzidenz der CDI in Deutschland zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Stichprobe durch Gesundheitsforen Leipzig auf die gesamtdeutsche GKV-Population hochgerechnet. Der Hochrechnungsfaktor hierzu betrug 40,3 und war definiert als Quotient aus Anzahl der Versicherten der GKV und Anzahl Versicherter im feingranularen Datensatz der Deutschen Forschungsdatenbank im Jahr 2015.

Die Umrechnung der Patientenzahlen von GKV- auf Gesamtpopulation wurde auf Grundlage des Verhältnisses der Größen von GKV-Population und Gesamtpopulation vorgenommen. Die hierfür jeweils notwendigen Populationsgrößen entstammen folgenden Quellen:

- Die Anzahl der in Deutschland im Jahr 2015 gesetzlich versicherten Personen wurde aus einem Merkzettel des Bundesministeriums für Gesundheit bestimmt:
Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – Stand: Juli 2017.
Abgerufen unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf
- Die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahresdurchschnitt 2015 (Grundlage: Zensus 2011) wurde aus den Angaben des statistischen Bundesamtes auf www.gbe-bund.de bestimmt.

Alle für die Bestimmung der Inzidenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [98].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Messmann H (2012): Klinische Gastroenterologie. Stuttgart; New York: Thieme.
2. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. (2008): Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 46 Suppl 1:S43-9.
3. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG (2016): Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. Nature reviews Microbiology; 14(10):609-20.
4. Solomon K (2013): The host immune response to Clostridium difficile infection. Therapeutic advances in infectious disease; 1(1):19-35.
5. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. (2005): Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet (London, England); 366(9491):1079-84.
6. Voth DE, Ballard JD (2005): Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clinical microbiology reviews; 18(2):247-63.
7. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP (2010): The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. Nature; 467(7316):711-3.
8. Carter GP, Rood JI, Lyras D (2012): The role of toxin A and toxin B in the virulence of Clostridium difficile. Trends in microbiology; 20(1):21-9.
9. Stallmach A (2016): Clostridium-difficile-Infektion : Was ist gesichert in der Therapie? (Clostridium-difficile-Infektion : Was ist gesichert in der Therapie?). Internist (Berl); 57(12):1182-90.
10. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN (2009): Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature reviews Microbiology; 7(7):526-36.
11. Madan R, Petri WA, Jr. (2012): Immune responses to Clostridium difficile infection. Trends Mol Med; 18(11):658-66.
12. Shen A (2012): Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation. J Innate Immun; 4(2):149-58.
13. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN (2015): Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. Jama; 313(4):398-408.
14. Modena S, Bearely D, Swartz K, Friedenberg FK (2005): Clostridium difficile among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study. Infection control and hospital epidemiology; 26(8):685-90.
15. Sunenshine RH, McDonald LC (2006): Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med; 73(2):187-97.
16. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP (2000): Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med; 342(6):390-7.
17. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989): Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med; 320(4):204-10.

18. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW (1994): Clostridium difficile colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 18(2):181-7.
19. Classen, Diehl, Kochsiek (2009): Innere Medizin. München: Elsevier, Urban & Fischer.
20. Dormann AJ, Weinke T (2015): Clostridium-difficile-Infektionen – Ein zunehmendes Problem in deutschen Krankenhäusern. Klinikarzt; 44(S 01):2-10.
21. Lübbert C, John E, von Muller L (2014): Clostridium-difficile-Infektion: Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. Deutsches Arzteblatt international; 111(43):723-31.
22. Allerberger F. HS, Hell M., Krause R., Högenauer C. Clostridium difficile-Infektion. Österreichische Ärztezeitung 2014.
23. Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Clostridium difficile - RKI-Ratgeber für Ärzte. [Zugriff: 08.11.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText10.
24. Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et al. (2009): Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 48(5):568-76.
25. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. (2005): Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 40(11):1591-7.
26. Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. (2010): Health care-associated Clostridium difficile infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 50(2):194-201.
27. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Griffiths D, Shine B, et al. (2013): Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in Clostridium difficile infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 56(11):1589-600.
28. Dubberke ER, Butler AM, Reske KA, Agniel D, Olsen MA, D'Angelo G, et al. (2008): Attributable outcomes of endemic Clostridium difficile-associated disease in nonsurgical patients. Emerging infectious diseases; 14(7):1031-8.
29. Leffler DA, Lamont JT (2015): Clostridium difficile infection. N Engl J Med; 372(16):1539-48.
30. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB (2007): A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 45(3):302-7.
31. Gomez-Simmonds A, Kubin CJ, Furuya EY (2014): Comparison of 3 severity criteria for Clostridium difficile infection. Infection control and hospital epidemiology; 35(2):196-9.

32. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. (2010): Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infection control and hospital epidemiology; 31(5):431-55.
33. Le Monnier A, Zahar JR, Barbut F (2014): Update on Clostridium difficile infections. Medecine et maladies infectieuses; 44(8):354-65.
34. Lubbert C, Zimmermann L, Borchert J, Horner B, Mutters R, Rodloff AC (2016): Epidemiology and Recurrence Rates of Clostridium difficile Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. Infectious diseases and therapy; 5(4):545-54.
35. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME (2012): Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. International journal of antimicrobial agents; 40(1):1-8.
36. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report - Zinplava. International non-proprietary name: bezlotoxumab. Procedure No. EMEA/H/C/004136/0000. [Zugriff: 01.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf.
37. Bouza E (2012): Consequences of Clostridium difficile infection: understanding the healthcare burden. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 18 Suppl 6:5-12.
38. McFarland LV (2008): Renewed interest in a difficult disease: Clostridium difficile infections--epidemiology and current treatment strategies. Current opinion in gastroenterology; 25(1):24-35.
39. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L (2012): Prediction tools for unfavourable outcomes in Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One; 7(1):e30258.
40. Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke ER (2014): Development and validation of a recurrent Clostridium difficile risk-prediction model. Journal of hospital medicine; 9(7):418-23.
41. Hebert C, Du H, Peterson LR, Robicsek A (2013): Electronic health record-based detection of risk factors for Clostridium difficile infection relapse. Infection control and hospital epidemiology; 34(4):407-14.
42. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL (2008): Meta-analysis to assess risk factors for recurrent Clostridium difficile infection. The Journal of hospital infection; 70(4):298-304.
43. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. (2009): Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology; 136(4):1206-14.
44. Lubbert C, Johann C, Kekule AS, Worlitzsch D, Weis S, Mossner J, et al. (2013): [Immunosuppressive treatment as a risk factor for the occurrence of clostridium difficile infection (CDI)]. (Immunosuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI)). Zeitschrift für Gastroenterologie; 51(11):1251-8.
45. Cadena J, Thompson GR, 3rd, Patterson JE, Nakashima B, Owens A, Echevarria K, et al. (2010): Clinical predictors and risk factors for relapsing Clostridium difficile infection. The American journal of the medical sciences; 339(4):350-5.

46. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L (2014): Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One; 9(6):e98400.
47. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz SA, Escobedo-Sanchez R, Esparza-Ahumada S, Perez-Gomez HR, et al. (2016): Clostridium difficile outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases; 20(1):8-13.
48. D'Agostino RB, Sr., Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S (2014): Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 58(10):1386-93.
49. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, et al. (2012): Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infection: implications for initial management. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 55 Suppl 2:S77-87.
50. Kelly CP (2012): Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 18 Suppl 6:21-7.
51. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC (2012): Current status of Clostridium difficile infection epidemiology. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 55 Suppl 2:S65-70.
52. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. (2015): Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med; 372(9):825-34.
53. Rodriguez C, Korsak N, Taminiau B, Avesani V, Van Broeck J, Delmee M, et al. (2014): Clostridium difficile infection in elderly nursing home residents. Anaerobe; 30:184-7.
54. Thalhammer F, Weiss G, Allerberger F, Apfalter P, Gattringer R, Glehr R, et al. (2014): Clostridium-difficile-Infektion (CDI) - Prävention, Diagnostik, Therapie. Österreichische Ärzte-Zeitung; März 2014
55. Medizinisch-Diagnostische Institute (MDI) (2017): Clostridium difficile-Diagnostik im Stuhl. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: <http://www.mdi-labor.de/fuer-aerzte/laborinformationen/clostridium-difficile-diagnostik/>.
56. Robert Koch-Institut (RKI) (2008): Empfehlungen des Robert Koch-Institutes zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfällen aufgrund von toxinbildendem Clostridium difficile. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium_pdf_02.pdf;jsessionid=A7665CEEA544343057131E78C05CFC7.1_cid363?_blob=publicationFile.
57. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014): European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 20 Suppl 2:1-26.
58. Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, et al. (2011): Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. The Medical journal of Australia; 194(7):353-8.

59. Steele SR, McCormick J, Melton GB, Paquette I, Rivadeneira DE, Stewart D, et al. (2015): Practice parameters for the management of Clostridium difficile infection. Diseases of the colon and rectum; 58(1):10-24.
60. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. (2013): Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. The American journal of gastroenterology; 108(4):478-98; quiz 99.
61. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, et al. (2015): WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. World journal of emergency surgery : WJES; 10:38.
62. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Jansen PL, Malfertheiner P, et al. (2015): S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/09.07.2015_S2k-Leitlinie_Gastrointestinale_Infektionen_und_Morbus_Whipple.pdf.
63. ratiopharm GmbH (1998): Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. RIEMSER Pharma GmbH (1989): VANCOMYCIN ENTEROCAPS® 250 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. Astellas Pharma GmbH (2011): DIFICLIR™ 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-113. Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion.
67. MSD SHARP & DOHME GMBH (2018): Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
68. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ (2011): Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals. Infection control and hospital epidemiology; 32(4):387-90.
69. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. (2014): Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med; 370(13):1198-208.
70. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, et al. (2013): Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. Deutsches Arzteblatt international; 110(38):627-33.
71. Ananthakrishnan AN (2011): Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol; 8(1):17-26.
72. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG (2014): Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society; 16(2):171-87.
73. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP, et al. (2013): Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. J Am Geriatr Soc; 61(2):222-30.
74. Rodriguez G. A., Merida Garcia A, Munoz Unceta N, Galera Lopez MM, Orellana-Miguel MA, Diaz-Garcia CV, et al. (2015): Risk factors associated with Clostridium

- difficile infection in adult oncology patients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer; 23(6):1569-77.
75. Taori SK, Wroe A, Poxton IR (2013): Clostridium difficile infections in South East Scotland: mortality and recurrence in a region without PCR ribotype 027. Journal of medical microbiology; 62(Pt 9):1468-77.
 76. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER (2015): Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 21(2):164-70.
 77. Dallas KB, Condren A, Divino CM (2014): Life after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: a 7-year follow up study. American journal of surgery; 207(4):533-9.
 78. Burke KE, Lamont JT (2014): Clostridium difficile infection: a worldwide disease. Gut and liver; 8(1):1-6.
 79. Guillemin I, Marrel A, Lambert J, Beriot-Mathiot A, Doucet C, Kazoglou O, et al. (2014): Patients' experience and perception of hospital-treated Clostridium difficile infections: a qualitative study. The patient; 7(1):97-105.
 80. Dubberke ER, Olsen MA (2012): Burden of Clostridium difficile on the healthcare system. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 55 Suppl 2:S88-92.
 81. Garey KW, Aitken SL, Gschwind L, Goddu S, Xie Y, Duff C, et al. (2016): Development and Validation of a Clostridium difficile Health-related Quality-of-Life Questionnaire. Journal of clinical gastroenterology; 50(8):631-7.
 82. Heimann SM, Vehreschild JJ, Cornely OA, Wisplinghoff H, Hallek M, Goldbrunner R, et al. (2015): Economic burden of Clostridium difficile associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. Infection; 43(6):707-14.
 83. Li X, Wilson M, Nylander W, Smith T, Lynn M, Gunnar W (2016): Analysis of Morbidity and Mortality Outcomes in Postoperative Clostridium difficile Infection in the Veterans Health Administration. JAMA surgery; 151(4):314-22.
 84. Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, Rathmayer M, Schepp W, Lohse AW, et al. (2015): Ökonomische Auswirkungen einer Clostridium-difficile-Enterokolitis in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von DRG-Kostendaten. Zeitschrift für Gastroenterologie; 53(05):391-7.
 85. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH (2013): Clostridium difficile: a European perspective. The Journal of infection; 66(2):115-28.
 86. Poutanen SM, Simor AE (2004): Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne; 171(1):51-8.
 87. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. (2011): Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet (London, England); 377(9759):63-73.
 88. DePestel DD, Aronoff DM (2013): Epidemiology of Clostridium difficile infection. Journal of pharmacy practice; 26(5):464-75.
 89. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM (2014): Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. Zeitschrift für Gastroenterologie; 52(6):549-57.

90. Statistisches Bundesamt (2017): DRG-Statistik 2005 - 2016 - Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2005 - 2016 nach ausgewählter Diagnose A04.7.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fidaxomicin, vom 4. Juli 2013. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_TrG.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fidaxomicin, vom 4. Juli 2013. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf.
93. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL), arvato health analytics GmbH (2016): Arzneimittel, Erkrankungen, Versorgung - "Individuelle Analyselösungen und Versorgungsforschung im Gesundheitsmarkt". [Zugriff: 03.11.2017]. URL: https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/information_sbrochure/Informationsbrochure_Forschungsdatenbank.pdf.
94. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) (2017): Bestimmung der Inzidenz der CDI in der Stichprobe der Deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherung. Analyse im Auftrag von MSD SHARP & DOHME GmbH.
95. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T (2008): Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany. Emerging infectious diseases; 14(4):691-2.
96. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE Bund) (2017): Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2017): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2017). [Zugriff: 06.11.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
98. MSD SHARP & DOHME GMBH (2017): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in der Nutzenbewertung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA®).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtung

Gemäß Fachinformation ist Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI angezeigt. Zudem muss Bezlotoxumab während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden [1]. Insofern erfolgt die Anwendung von Bezlotoxumab zur Prävention zukünftiger CDI-Episoden zeitgleich zur Behandlung der gegenwärtigen Episode mit einer Standard-Antibiotikatherapie (vgl. Abbildung 3-5, linke Bildseite).

Weiter führt die Fachinformation zu Bezlotoxumab aus, dass die Antibiotikatherapie über einen Zeitraum von mindestens 10 und maximal 14 Tagen durchzuführen ist. Eine Angabe dazu, welche Wirkstoffe als Standard-Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI anzusehen sind und mit denen Bezlotoxumab folglich zeitgleich angewendet werden kann, findet sich in der Fachinformation hingegen nicht. Die Auswertung aktueller Leitlinien zeigt aber, dass die orale Anwendung der Wirkstoffe Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin grundsätzlich als Standard-Antibiotikatherapie angesehen wird [2-8]. Die Therapie mit Vancomycin oder Fidaxomicin kann zudem durch die i. v. Anwendung von Metronidazol ergänzt werden. Ein bevorzugter Wirkstoff zur Behandlung der gegenwärtigen Episode der CDI lässt sich aus Empfehlungen der Leitlinien hingegen nicht ableiten. Vielmehr erfolgt die antibiotische Therapie patientenindividuell optimiert und in Abhängigkeit vom jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten sowie von der Ausprägung der CDI.

Insofern kann die Standard-Antibiotikatherapie der gegenwärtigen CDI-Episode nicht als Gabe eines einzelnen Wirkstoffs definiert werden, sondern umfasst vielmehr die patientenindividuelle, zulassungskonforme Anwendung eines der folgenden Therapieregimes:

- Vancomycin, orale Anwendung von 125 bis 500mg viermal täglich (gleichzeitige intravenöse Anwendung von Metronidazol möglich). Diese Dosierung entspricht der Fachinformation zu Vancomycin [9].
- Fidaxomicin, orale Anwendung von 200 mg zweimal täglich (gleichzeitige intravenöse Anwendung von Metronidazol möglich). Diese Dosierung entspricht der Fachinformation zu Fidaxomicin [10].
- Metronidazol, orale Anwendung von 400 bis 500 mg dreimal täglich. Diese Dosierung entspricht der Fachinformation zu Metronidazol, oral [11].

- Metronidazol, i.v. Anwendung von 500mg dreimal täglich (zusammen mit oraler Anwendung von Vancomycin oder Fidaxomicin). Diese Dosierung entspricht der Fachinformation zu Metronidazol, i.v. [12].

Im Beratungsgespräch vom 09.08.2017 hatte der G-BA beobachtendes Abwarten, d.h. die „Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten“ als zVT für das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab festgelegt [13]. Hauptgrund für die Entscheidung des G-BA war hierbei, dass mit Ausnahme von Bezlotoxumab derzeit keine Arzneimittel zur Prävention der CDI zugelassen sind. Die einzig mögliche Therapie ist das Abwarten des Arztes, ob eine Rekurrenz der CDI auftritt. Tritt eine erneute Infektion auf, wird diese rekurrente CDI erneut mit einer Standard-Antibiotikatherapie behandelt.

Dennoch findet auch im Rahmen des beobachtenden Abwartens eine Behandlung der initialen Episode mit einer Standard-Antibiotikatherapie statt, deren Kosten denen der Standard-Antibiotikatherapie im Zusammenhang mit der Bezlotoxumab-Anwendung entsprechen (vgl. Abbildung 3-5, rechte Bildseite).

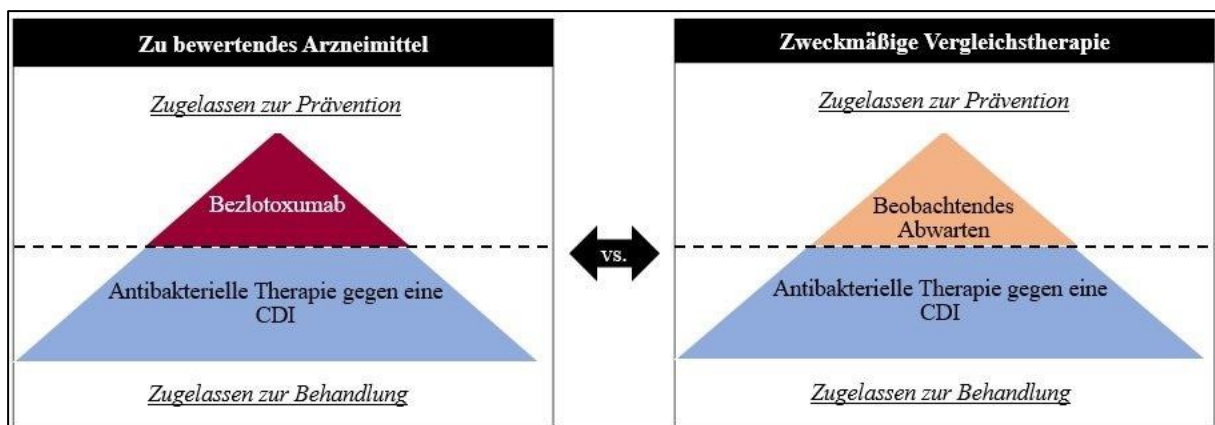


Abbildung 3-5: Grafische Darstellung der Therapiesituationen von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie

Insofern fallen die Kosten für die Behandlung der gegenwärtigen CDI-Episode gleichermaßen im zeitlichen Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch mit der zVT an. Wahl und Dosierung der Wirkstoffe unterscheiden sich zwischen den Therapiesituationen, in denen Bezlotoxumab oder das beobachtende Abwarten angewendet werden, nicht. Regelmäßige Unterschiede bezüglich der Therapiekosten sind dementsprechend ebenfalls nicht zu erwarten. Im Folgenden wird aufgrund dessen auf eine gesonderte Betrachtung der Jahrestherapiekosten der Standard-Antibiotikatherapie bei zu bewertenden Arzneimittel und zVT verzichtet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzkrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Bezlotoxumab wird als i. v. Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht [1]	1 Episode	1 Tag je Episode
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzkrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Bezlotoxumab

Gemäß Fachinformation ist Bezlotoxumab zur Prävention der Rezurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rezurrenzkrisiko einer CDI angezeigt. Bezlotoxumab wird als intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht [1]. Die Infusion darf nicht als i. v. Druck- oder Bolusinjektion durchgeführt werden. Die Erfahrungswerte mit Bezlotoxumab beschränken sich auf eine einmalige Episode

einer CDI und eine einmalige Anwendung. Daher beschränkt sich die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr auf eine Episode (eintägige Episode) [1].

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Im Beratungsgespräch vom 09.08.2017 hatte der G-BA beobachtendes Abwarten, d.h. die „Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten“ als zVT für das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab festgelegt [13]. Hauptgrund für die Entscheidung des G-BA war hierbei, dass mit Ausnahme von Bezlotoxumab derzeit keine Arzneimittel zur Prävention der CDI zugelassen sind. Alternativ bleibt dem Arzt nur das Abwarten, ob eine Rekurrenz der CDI auftritt. Dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend ist eine genaue zeitliche Quantifizierung der Behandlungsdauer nicht möglich. Tritt eine erneute Infektion auf, wird diese rekurrente CDI auf die gleiche Weise erneut behandelt. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind somit für das Beobachtende Abwarten nicht quantifizierbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Bezlotoxumab wird als i. v. Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht [1]	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>			

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel

Bezlotoxumab

Bezlotoxumab wird als intravenöse Einmalinfusion verabreicht. Die Anwendung erfolgt zeitgleich zur Antibiotikatherapie zur Behandlung der CDI [1]. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr beschränken sich somit nur auf einen Tag.

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das beobachtende Abwarten entspricht der Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten. Dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend ist eine genaue zeitliche Quantifizierung nicht möglich.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	1	10 mg/kg KG; 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	1 × 1 Durchstechflasche à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 1 Durchstechflasche à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von ZINPLAVA® [1] und den von der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (vgl. Abschnitt 3.3.1).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel, bei dem eine patientenindividuelle Dosierung nach Körpergewicht erfolgt, wurden statistische Angaben des Mikrozensus 2013 zum durchschnittlichen Körpergewicht hinzugezogen [14]. Dies entspricht der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2013 ermittelt, das durchschnittliche Körpergewicht (für Männer und Frauen) bei 76,3 kg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels***Bezlotoxumab***

Gemäß der Fachinformation von Bezlotoxumab ist eine intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG zu verabreichen [1]. Mit einer Packungsgröße von 1.000 mg je Durchstechflasche wird 1 Durchstechflasche benötigt ($76,3 \text{ kg} \times 10 \text{ mg/kg KG} = 763 \text{ mg} < 1.000 \text{ mg}$). Da Bezlotoxumab zur einmaligen Infusion bestimmt ist, beläuft sich der Gesamtverbrauch auf 1 Durchstechflasche à 1.000 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Beobachtendes Abwarten***

Das beobachtende Abwarten ist das Abwarten des Arztes, ob eine CDI-Rekurrenz auftritt. Dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend ist eine genaue Quantifizierung des Jahresdurchschnittsverbrauchs nicht möglich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bezlotoxumab	ZINPLAVA® 25 mg/ml 1 Stück: AVP = 3.673,14 €	3.464,87 € ^a (1,77 € ^b ; 206,50 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm; ml: Milliliter		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Bezlotoxumab

Die Angaben in Tabelle 3-10 stellen den Apothekenverkaufspreis (inkl. 19% Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel Bezlotoxumab dar. Bezlotoxumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Der AVP für eine Packung mit 40 ml à 25 mg/ml beträgt 3.673,14 €. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden von dem AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers).

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-9) und zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Tabelle 3-10) werden die jährlichen Arzneimittelkosten ermittelt. Die Arzneimittelkosten für Bezlotoxumab betragen 3.464,87 € pro Jahr.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das beobachtende Abwarten ist das Abwarten des Arztes, ob eine CDI-Rekurrenz auftritt. Dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend ist eine Quantifizierung der Kosten nicht möglich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA (§ 4 Abs. 8 AM-NutzenV) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Die Informationen zu den anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von ZINPLAVA® entnommen [1].

Entsprechend der Fachinformation von Bezlotoxumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig [1]. Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00€ je Einheit abrechnungsfähig [15].

Die Behandlung mit Bezlotoxumab erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) unter der Ziffer 02100 mit einem Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig [16].

Weiterhin ist Bezlotoxumab ausschließlich im Rahmen einer gegen die akute Episode der CDI gerichteten Standard-Antibiotikatherapie anzuwenden [1]. Die mit der Standard-Antibiotikatherapie verbundenen Kosten fallen aber gleichermaßen auch bei einer Therapie mit der zVT an, es bestehen demnach aufgrund dessen keine regelhaften Unterschiede zwischen den Therapieoptionen.

Zudem handelt es sich bei der Standard-Antibiotikatherapie nicht um zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im eigentlichen Sinn, da sie auch anfallen würden, wenn der Patient nicht mit Bezlotoxumab behandelt würde.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,07 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten AVP einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann

für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00€ abgerechnet werden [15].

Für die Kostendarstellung der Infusion von Bezlotoxumab wird der EBM-Katalog herangezogen. Bei Infusionen mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rezurrenzrisiko einer CDI im Rahmen der patienten-individuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €	482.942 € – 2.673.363 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,07 €	41.288 € – 228.554 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit hohem Rezidivrisiko einer CDI im Rahmen der patienten-individuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-11 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-12 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannweite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 6.802 bis 37.653 Patienten, welche die Zielpopulation für Bezlotoxumab darstellt (siehe auch Abschnitt 3.2.5).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahres- therapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bezlotoxumab	Erwachsene Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	3.541,94 €	24.092.276 € – 133.364.667 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko einer CDI im Rahmen der patientenindividuellen Standard-Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI-Episode mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels

Bezlotoxumab

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Bezlotoxumab ergeben sich aus den Arzneimittelkosten und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (siehe Tabelle 3-13). Die Jahrestherapiekosten summieren sich somit auf 3.541,94€ (3.464,87€ Arzneimittelkosten + 71,00€ Hilfstaxe + 6,07€ EBM-Ziffer: 02100).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das beobachtende Abwarten ist das Abwarten des Arztes, ob eine CDI-Rekurrenz auftritt. Dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend ist eine Quantifizierung von Jahrestherapiekosten nicht möglich.

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten für Bezlotoxumab für die GKV in Höhe von insgesamt mindestens 24.092.276€ (3.541,94€ × 6.802 Patienten [minimale Patientenanzahl]) bis maximal 133.364.667€ (3.541,94€ × 37.653 Patienten [maximale Patientenanzahl]).

Für die zVT beobachtendes Abwarten können die Kosten für die GKV nicht quantifiziert werden.

Bei dieser Betrachtung der Kosten ist zu erwähnen, dass die Darstellung der Kosten für Bezlotoxumab ausschließlich für eine Episode erfolgt. Dies ist darin begründet, dass Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer CDI laut Zulassung lediglich einmalig eingesetzt werden darf.

Bezlotoxumab ist nachgewiesenermaßen wirksam in der Vermeidung zukünftiger CDI-Rekurrenzen. Wie in Modul 4 A dargestellt, wird durch den Einsatz von Bezlotoxumab eine ca. 40%ige Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der CDI erreicht. In gleichem Umfang können durch die präventive Anwendung von Bezlotoxumab auch Kosten, die aufgrund der Behandlung der rekurrenten CDI-Episoden entstehen (vgl. Abschnitt 3.2.2), vermieden werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das in diesem Nutzendossier untersuchte Anwendungsgebiet betrachtet Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Risiko für eine solche Rekurrenz [1]. Für diese Patientenpopulation existiert bisher keine zugelassene Therapieoption, weswegen der G-BA auch das beobachtende Abwarten im Sinne der „Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe“ als zVT für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab festgelegt hat [13].

Mit Bezlotoxumab steht nun ein wirksames und gut verträgliches Arzneimittel zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zur Verfügung.

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wird die GKV-relevante Zielpopulation, die Bezlotoxumab zur Prävention rekurrenter CDI-Episoden erhalten könnte, auf 6.802 bis 37.653 Patienten geschätzt.

Für die Patienten, die für die Prävention rekurrenter CDI-Episoden mit Bezlotoxumab grundsätzlich infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil dieser Patientengruppe aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen ggf. nicht behandelt werden können.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Bezlotoxumab bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung mit Bezlotoxumab traten in den beiden Phase-III-Studien MODIFY I und MODIFY II praktisch keine auf. In beiden Studien zusammen wurde lediglich ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet; hierbei handelte es sich um einen Patienten im Bezlotoxumab-Arm.

Patientenpräferenzen

Die präventive Behandlung mit Bezlotoxumab zur Verhinderung rekurrenter CDI-Episoden erfolgt in Abhängigkeit vom Risiko der Patienten für eine Rekurrenz, vom Allgemeinzustand der Patienten, von möglichen Kontraindikationen der Bezlotoxumab-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten gegenüber den Inhaltsstoffen, Begleiterkrankungen und letztlich auch vom Therapiewunsch des Patienten.

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z.B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine prophylaktische Maßnahme mit Bezlotoxumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine prophylaktische Maßnahme, z. B. aufgrund möglicher Nebenwirkungen
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit
- Der Einschluss in eine klinische Studie

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Im Rahmen der Schätzung der Gesamtinzidenz der CDI in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 wurde zusätzlich auch die Verteilung der Diagnosen zwischen ambulantem und stationärem Bereich untersucht. Diese Untersuchung ergab, dass 2015 von 139.578 CDI-Episoden etwa 47% der Diagnosen ausschließlich im stationären Bereich und etwa 41% ausschließlich im ambulanten Bereich kodiert worden waren. Bei 16.793 Episoden lag im selben Quartal

sowohl eine stationäre als auch eine ambulante Diagnose vor, so dass eine eindeutige Zuordnung zu einem der beiden Versorgungsbereiche nicht möglich ist.

Letztlich lässt die Schätzung der Gesamtinzidenz der CDI aber außer Acht, welcher Anteil der Patienten tatsächlich auch eine antibiotische Therapie gegen die CDI erhalten hat und damit der Zielpopulation von Bezlotoxumab zugerechnet werden kann. Für den ambulanten Bereich ist eine Schätzung des Anteils dieser Patienten durch Verknüpfung der Diagnosedaten mit Daten zur Verordnung von Standard-Antibiotika zwar möglich (und wurde in Abschnitt 3.2.4 auch vorgenommen), für den stationären Bereich hingegen nicht. Aufgrund der Besonderheit des DRG-Systems, in dem pauschal der Therapieaufwand erstattet wird, der üblicherweise bei einem Patienten mit vergleichbarem Erkrankungsstatus anfällt, liegen keine Detailinformationen zur Arzneimitteltherapie vor. Eine Verknüpfung von Diagnosedaten und Daten zur Arzneimitteltherapie im stationären Bereich ist somit nicht möglich. Insofern kann keine exakte Aussage zur Verteilung der tatsächlichen Zielpopulation, also der erwachsenen Patienten mit hohem Rezidivrisiko im Rahmen der Behandlung der akuten Episode mit einer Standard-Antibiotikatherapie, zwischen stationärem und ambulantem Versorgungsbereich getroffen werden.

Einen gewichtigen Faktor in der Verteilung der zukünftigen Bezlotoxumab-Verordnungen zwischen ambulantem und stationärem Bereich stellt zudem die Frage dar, ob von betroffenen Krankenhäusern ein Antrag auf zusätzliche Finanzierung für Bezlotoxumab als neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode (NUB) gestellt und letztlich vom zuständigen Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) positiv beschieden wird.

Am 30.01.2018 hatte das InEK über die Anträge von 358 Krankenhäusern zur Anerkennung von Bezlotoxumab als NUB beschieden. Bezlotoxumab hatte in diesem Verfahren vom InEK den NUB-Status 4 erhalten [17], d.h. für das Arzneimittel können „gemäß § 6 Abs. 2 Satz 5 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) in begründeten Einzelfällen krankenhausesindividuelle Entgelte vereinbart werden [...], soweit noch keine Budgetvereinbarung für das Jahr 2018 vorliegt“ [18]. Aufgrund dieses Sachverhalts ist im Fall von Bezlotoxumab eher von einem höheren Versorgungsanteil im stationären Bereich und einem niedrigeren im ambulanten Bereich auszugehen.

Schlussendlich ist aufgrund der genannten Faktoren ein Abweichen der GKV-Jahrestherapiekosten im ambulanten Versorgungssektor denkbar. Eine konkrete Berechnung dieser Kosten oder eine Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären und ambulanten Bereich ist allerdings aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Bezlotoxumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Rein aufgrund der Zulassung und der ihr zugrundeliegenden Studiendaten kämen theoretisch bis zu 85% aller CDI-Patienten in Deutschland für eine Prävention mit Bezlotoxumab infrage (vgl. Tabelle 3-5). Es ist aber nicht davon auszugehen, dass alle diese Patienten im Praxisalltag tatsächlich mit Bezlotoxumab versorgt werden.

Um eine möglichst belastbare Einschätzung zur tatsächlichen Versorgung mit Bezlotoxumab zu ermöglichen, wurden im Vorfeld zur Markteinführung in Deutschland daher Ärzte aus verschiedenen Disziplinen wie z.B. Gastroenterologie, Infektiologie und Intensivmedizin sowie Pflegeheime betreuende Ärzte zum zukünftigen Einsatz dieses Arzneimittels befragt [19].

Zentrales Ergebnis dieser Befragung ist, dass die Anwendung von Bezlotoxumab überwiegend bei Patienten nach Auftreten der ersten oder nach Auftreten multipler CDI-Rekurrenzen gesehen wird. Erschwert würde die Therapieentscheidung zugunsten von Bezlotoxumab nach Ansicht der Experten aber durch die momentan fehlende Transparenz darüber, ob ein Patient bereits eine Rekurrenz einer CDI erleidet oder ob es sich um eine initiale Episode handelt. Während für bestimmte Krankheitserreger wie z.B. MRSA flächendeckende Flagging-Systeme und regionale Netzwerke zur Kommunikation bestehender Fälle zwischen den Kliniken existieren [20], werden ähnliche Maßnahmen für die CDI bisher nur in vereinzelt Kliniken genutzt. Zudem wird der Informationsverlust bei sektorenübergreifender Behandlung aus dem stationären in den ambulanten Versorgungsbereich als sehr hoch angesehen. Somit ist das Vorliegen der Rekurrenz einer CDI dem behandelnden Arzt häufig nicht bekannt, auch wenn es als wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung angesehen wird.

Bei der Diskussion um den geeigneten Patienten bezüglich des Vorliegens von Risikofaktoren war bei den Experten der Konsens, dass es sich immer um eine patientenindividuelle Entscheidung handelt, bei der insbesondere der Schweregrad der CDI und der Allgemeinzustand des Patienten eine große Rolle spielen. Ein Einsatz von Bezlotoxumab nur aufgrund des Vorliegens eines Alter >65 Jahre wurde in der Diskussion als unwahrscheinlich eingestuft, da das Kriterium als insgesamt zu breit aufgefasst wird und eine zu große Population umfassen würde.

Letztlich ist aufgrund der zuvor aufgeführten Sachverhalte eine exakte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und damit der tatsächlich zu erwartenden Jahrestherapiekosten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,

herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 ist in Abschnitt 3.2.6 (Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2) erfolgt. Eine wiederholte Darstellung erfolgt an dieser Stelle entgegen der im einleitenden Text zu diesem Abschnitt genannten Vorgaben nicht. Stattdessen wird in den folgenden Abschnitten die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 beschrieben.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus diente die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Bezlotoxumab [1].

Für die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden Informationen des Statistischen Bundesamts herangezogen (Mikrozensus 2013 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung Wiesbaden) [14].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen den Angaben der Lauer-Taxe zum 01.04.2018. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der „Anlage 3–Preisbildung für parenterale Lösungen“ (Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015) [15], und dem EBM-Katalog (1. Quartal 2018) entnommen [16].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an

1. MSD SHARP & DOHME GMBH (2018): Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014): European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 20 Suppl 2:1-26.
3. Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, et al. (2011): Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. The Medical journal of Australia; 194(7):353-8.
4. Lübbert C, John E, von Muller L (2014): Clostridium-difficile-Infektion: Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. Deutsches Arzteblatt international; 111(43):723-31.
5. Steele SR, McCormick J, Melton GB, Paquette I, Rivadeneira DE, Stewart D, et al. (2015): Practice parameters for the management of Clostridium difficile infection. Diseases of the colon and rectum; 58(1):10-24.
6. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. (2013): Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. The American journal of gastroenterology; 108(4):478-98; quiz 99.
7. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, et al. (2015): WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. World journal of emergency surgery : WJES; 10:38.
8. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Jansen PL, Malfertheiner P, et al. (2015): S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/09.07.2015_S2k-Leitlinie_Gastrointestinale_Infektionen_und_Morbus_Whipple.pdf.
9. RIEMSER Pharma GmbH (1989): VANCOMYCIN ENTEROCAPS® 250 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Astellas Pharma GmbH (2011): DIFICLIR™ 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. ratiopharm GmbH (1998): Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (1985): Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-113. Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion.

14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2014): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 28.11.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
15. GKV-Spitzenverband (2015): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. [Zugriff: 28.11.2017]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2018. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2018.pdf.
17. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2018): Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2018: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. [Zugriff: 07.02.2018]. URL: http://www.g-drg.de/content/download/7565/56726/version/2/file/Aufstellung_Information_NUB_2_018.pdf.
18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2018): Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2018. [Zugriff: 07.02.2018]. URL: http://www.g-drg.de/content/download/7564/56718/version/2/file/Information_zur_Aufstellung_NUB_2018.pdf.
19. MSD Sharp & Dohme GmbH (2016): Expertenbefragung zur zukünftigen Anwendung von Bezlotoxumab bei Patienten mit Clostridium difficile Infektion. VERTRAULICH.
20. Ruscher C (2014): Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz; 57(6):695-732.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation von Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) [1].

Anwendungsgebiet

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden.

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) ist als intravenöse Einmalinfusion mit 10mg/kg KG zu verabreichen.

Erfahrungswerte mit Bezlotoxumab bei Patienten beschränken sich auf eine einmalige Episode einer CDI und eine einmalige Anwendung.

Anforderungen an die Behandlung besonderer Patientengruppen

Die Auswirkungen verschiedener Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Bezlotoxumab wurden in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen untersucht. Die Clearance von Bezlotoxumab nahm mit zunehmendem Körpergewicht zu; daraus resultierende Expositionsunterschiede werden durch eine gewichtsbasierte Dosierung ausreichend berücksichtigt.

Folgende Faktoren hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition gegenüber Bezlotoxumab und erfordern daher keine Dosisanpassung:

Alter (Bereich 18 bis 100 Jahre), Geschlecht, Rasse, ethnische Abstammung, Einschränkung der Nierenfunktion, Einschränkung der Leberfunktion und Vorliegen komorbider Erkrankungen.

Ältere Menschen

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bezlotoxumab bei Patienten im Alter unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Infusionslösung ist über 60 Minuten intravenös unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien Inline- oder Add-on-Filters (0,2 bis 5 Mikron) mit geringer Proteinbindung zu geben. Bezlotoxumab (ZINPLAVA[®]) ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion anzuwenden.

Die Infusionslösung kann über einen zentralen oder peripheren Venenkatheter infundiert werden.

Bezlotoxumab (ZINPLAVA[®]) darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Gegenanzeigen

Bezlotoxumab (ZINPLAVA[®]) sollte nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bezlotoxumab oder einen der sonstigen Bestandteile.

Liste der sonstigen Bestandteile

- Citronensäure-Monohydrat (E 330)
- Diethylentriaminpentaessigsäure
- Polysorbat 80 (E 433)
- Natriumchlorid
- Natriumcitrat-Dihydrat (E 331)
- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Wert-Einstellung)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bezlotoxumab ist nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI. Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) muss im Verlauf der antibakteriellen Therapie einer CDI verabreicht werden. Es sind keine Daten zur Wirksamkeit von Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) verfügbar, wenn es erst 10 bis 14 Tage nach Beginn einer antibakteriellen Therapie gegen die CDI gegeben wird.

Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion anzuwenden.

Es gibt keine Erfahrung zur wiederholten Anwendung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) bei Patienten mit einer CDI. In klinischen Studien erhielten Patienten mit CDI nur eine Einzeldosis Bezlotoxumab (ZINPLAVA®).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Typischerweise haben therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper kein signifikantes Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen, da sie die Cytochrom-P450-Enzyme nicht direkt beeinflussen und keine Substrate für hepatische oder renale Transporter sind.

Durch Bezlotoxumab vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen sind unwahrscheinlich, da Bezlotoxumab an einem exogenen Toxin angreift.

Zusammen mit Bezlotoxumab wurde eine begleitende orale antibakterielle Standardtherapie gegen die CDI durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bezlotoxumab bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigen keine Reproduktionstoxizität. Bezlotoxumab sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der Gesundheitszustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Bezlotoxumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bezlotoxumab in die Muttermilch übergeht. Da monoklonale Antikörper in die Muttermilch übergehen können, muss unter Berücksichtigung der Therapie-notwendigkeit für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf eine Anwendung von Bezlotoxumab verzichtet werden soll.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Bezlotoxumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. In Gewebestudien zur Kreuzreaktivität erfolgte keine Bindung von Bezlotoxumab an das

Gewebe der Fortpflanzungsorgane. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Mäusen zeigten keine nennenswerten Effekte auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bezlotoxumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Infusionslösung

Die Infusionslösung muss unmittelbar nach Entnahme der Durchstechflasche aus der Kühlung hergestellt werden. Vor Herstellung der Infusionslösung können die Durchstechflaschen auch bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, aufbewahrt werden.

Vor Verdünnung ist der Inhalt der Durchstechflaschen auf Verfärbungen und Partikel zu prüfen. Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbliche Flüssigkeit. Weist die Lösung Verfärbungen auf oder enthält sie sichtbare Partikel, sollte sie nicht verwendet werden.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.

Entsprechend dem Körpergewicht des Patienten (in kg) wird das erforderliche Volumen aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel überführt, der entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5%ige Glukoselösung für Injektionszwecke enthält, um eine Infusionslösung mit einer Endkonzentration im Bereich von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Eine Mischung erfolgt durch vorsichtiges Umdrehen.

Nach Öffnung sollen die Durchstechflasche und jeglicher unbenutzte Inhalt verworfen werden.

Wird die Infusionslösung gekühlt gelagert, sollte der Infusionsbeutel vor Anwendung Raumtemperatur angenommen haben.

Die Infusionslösung darf nicht eingefroren werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Notfallmaßnahmen

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

oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Weitere Angaben

Es sind keine weiteren Angaben zu Anforderungen an die Diagnostik, die Infrastruktur sowie zur Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals in der Fachinformation enthalten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR wird im Annex II b „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) enthält keinen Annex IV oder sonstige Anhänge mit vergleichbarem Inhalt (z. B. Anhang gemäß Art. 127 a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl Fach- als auch Gebrauchsinformation aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d.h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potenziellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im European Assessment Report (EPAR) beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (siehe Tabelle 3-15) [3].

Tabelle 3-15: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält unter der Überschrift „Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen“ in Tabelle 1 folgende Angaben:</p> <p>Nebenwirkungen mit ZINPLAVA® beinhalten infusionsbedingte Reaktionen, die am Tag der Infusion oder am Folgetag eintreten.</p> <p>Im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ ist unter „Infusionsbedingte Reaktionen“ angegeben, dass im Vergleich zu 8 % der Patienten in der Placebogruppe insgesamt 10 % der Patienten in der ZINPLAVA®-Gruppe am Tag der Infusion oder am Tag danach eine oder mehrere infusionsspezifische Nebenwirkungen erlitten. Infusionsspezifische Nebenwirkungen, die bei $\geq 0,5\%$ der Patienten, die ZINPLAVA® erhielten, berichtet wurden und häufiger als unter Placebo auftraten, waren Übelkeit (3 %), Müdigkeit (1 %), Fieber (1 %), Schwindelgefühl (1 %), Kopfschmerz (2 %), Dyspnoe (1 %) und Hypertonie (1 %). Von den Patienten, die eine infusionsspezifische Nebenwirkung erlitten, berichtete die Mehrheit über eine Reaktion mit einer leichten (78 %) oder moderaten (20 %) Maximalintensität. Der Großteil der Reaktionen bildete sich innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten zurück.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p><u>Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?</u></p> <p>Beinhaltet Nebenwirkungen, die in klinischen Studien als „Häufig“ (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) beschrieben wurden: Durchfall, Schwindelgefühl, Unwohlsein (Übelkeit), Fieber, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Müdigkeit.</p> <p>Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken.</p>	Keine
Potenzial für Immunogenität	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Die Erfahrungswerte mit ZINPLAVA® beschränken sich auf eine einmalige Episode einer CDI und eine einmalige Anwendung</p> <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Es gibt keine Erfahrung zur wiederholten Anwendung von ZINPLAVA® bei Patienten mit einer CDI. In klinischen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Studien erhielten Patienten mit CDI nur eine Einzeldosis ZINPLAVA®.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ ist unter „Immunvermittelte Nebenwirkungen“ angegeben, dass in einer klinischen Phase-1-Studie gesunde Probanden im Abstand von 12 Wochen zwei Dosen Bezlotoxumab zu je 10 mg/kg Körpergewicht in Folge erhielten. Die beobachteten Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis unterschieden sich nicht deutlich von denen nach der ersten und entsprachen den Nebenwirkungen, die in den zwei Phase-3-Studien (MODIFY 1 und MODIFY 2) beobachtet wurden, in denen alle Patienten eine Einmaldosis erhielten.</p> <p><u>Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften</u></p> <p>Unter Immunogenität ist angegeben, dass die Immunogenität von ZINPLAVA® mittels Bestimmung der Elektrochemilumineszenz in MODIFY 1 und MODIFY 2 ermittelt wurde. Nach der Behandlung mit ZINPLAVA® in MODIFY 1 und MODIFY 2 wurde keiner der 710 auswertbaren Patienten positiv auf therapieassoziierte Anti-Bezlotoxumab-Antikörper getestet. Obwohl ZINPLAVA® für die einmalige Anwendung vorgesehen ist, wurde bei 29 gesunden Probanden die Immunogenität nach einer zweiten Verabreichung von 10 mg/kg Körpergewicht 12 Wochen nach der ersten Dosis beurteilt. Nach der zweiten Dosis wurden keine Anti-Bezlotoxumab-Antikörper detektiert.</p> <p>Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Bezlotoxumab bei Patienten mit einer CDI vor.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>Nicht zutreffend.</p>	
Off-Label-Anwendung von Bezlotoxumab als Monotherapie – mögliche Unwirksamkeit	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete</u></p> <p>Im Abschnitt 4.1 ist angegeben, dass ZINPLAVA® zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI indiziert ist.</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Im Abschnitt 4.2 ist angegeben, dass ZINPLAVA® während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden muss.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Im Abschnitt 4.4 ist angegeben, dass ZINPLAVA® nicht zur Behandlung einer CDI indiziert ist und keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI hat. ZINPLAVA® muss im Verlauf der antibakteriellen Therapie einer CDI verabreicht werden. Es sind keine Daten zur Wirksamkeit von ZINPLAVA® verfügbar, wenn es erst 10 bis 14 Tage nach Beginn einer antibakteriellen Therapie gegen die CDI gegeben wird.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Packungsbeilage</p> <p><u>Abschnitt 1 – Was ist ZINPLAVA® und wofür wird es angewendet?</u></p> <p>Unter „Was ist ZINPLAVA® und wofür wird es angewendet?“ ist angegeben, dass ZINPLAVA® ein Arzneimittel ist, das zusammen mit einem Antibiotikum angewendet wird, um zu verhindern, dass eine CDI erneut auftritt. Es wird bei Patienten ab 18 Jahren, mit einem hohen Risiko für ein Wiederauftreten der CDI, eingesetzt.</p> <p>Unter „Wie ZINPLAVA® wirkt“ ist angegeben, dass bei einer CDI üblicherweise ein Antibiotikum gegen die Infektion angewendet wird, oft die CDI jedoch innerhalb von Wochen oder Monaten wiederkehren kann. Die Bakterien, die für die CDI verantwortlich sind, produzieren einen Giftstoff (Toxin), der Ihren Darm entzündet und schädigen kann, was Magenschmerzen und schweren Durchfall verursacht. ZINPLAVA® wirkt, indem es die Toxine bindet und blockiert, wodurch das Wiederkehren der Symptome einer CDI verhindert wird.</p> <p><u>Abschnitt 2 – Was sollten Sie beachten, bevor ZINPLAVA® bei Ihnen angewendet wird?</u></p> <p>Im Abschnitt 2 ist angegeben, dass ZINPLAVA® nicht als Behandlung gegen die CDI vorgesehen ist, keine Wirkung auf die aktuelle CDI hat und zusammen mit der Antibiotikatherapie angewendet werden soll, die Sie gegen die CDI erhalten.</p>	
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten < 18 Jahren	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Im Abschnitt zur Dosierung in besonderen Patientengruppen ist angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von ZINPLAVA® bei Patienten im Alter unter 18 Jahren nicht erwiesen sind. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p><u>Abschnitt 2 – Was sollten Sie beachten, bevor ZINPLAVA® bei Ihnen angewendet wird?</u></p> <p>Im Abschnitt 2 ist unter „Kinder und Jugendliche“ angegeben, dass ZINPLAVA® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden darf.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung in der Schwangerschaft/ Stillzeit	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p>Im Abschnitt zur Schwangerschaft ist angegeben, dass nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bezlotoxumab bei Schwangeren vorliegen. Tierstudien zeigen keine Reproduktionstoxizität. ZINPLAVA® sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der Gesundheitszustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Bezlotoxumab.</p> <p>Im Abschnitt zur Stillzeit ist angegeben, dass es nicht bekannt ist, ob Bezlotoxumab in die Muttermilch übergeht. Da monoklonale Antikörper in die Muttermilch übergehen können, muss unter Berücksichtigung der Therapienotwendigkeit für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf eine Anwendung von ZINPLAVA® verzichtet werden soll.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p><u>Abschnitt 2 – Was sollten Sie beachten, bevor ZINPLAVA® bei Ihnen angewendet wird?</u></p> <p>Im Abschnitt 2 ist Folgendes unter Schwangerschaft und Stillzeit angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden möchten. • Man weiß nicht, ob ZINPLAVA® Ihrem Baby schaden kann, wenn Sie schwanger sind. • Halten Sie erst Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder planen zu stillen. • Man weiß nicht, ob ZINPLAVA® in Ihre Brustmilch gelangt und an Ihr Baby abgegeben wird. • Sie sollten zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie ZINPLAVA® anwenden. 	Keine
Langzeitsicherheit	<p>Fachinformation</p> <p>Nicht zutreffend.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>Nicht zutreffend.</p>	Keine
Wiederholte Gabe von Bezlotoxumab	<p>Fachinformation</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Im Abschnitt ist angegeben, dass sich die Erfahrungswerte mit ZINPLAVA® auf eine einmalige Episode einer CDI und eine einmalige Anwendung beschränken.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Im Abschnitt ist angegeben, dass es keine Erfahrung zur wiederholten Anwendung von ZINPLAVA® bei Patienten mit</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>einer CDI gibt. In klinischen Studien erhielten Patienten mit CDI nur eine Einzeldosis ZINPLAVA®.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ ist unter „Immunvermittelte Nebenwirkungen“ angegeben, dass in einer klinischen Phase-1-Studie gesunde Probanden im Abstand von 12 Wochen zwei Dosen Bezlotoxumab zu je 10 mg/kg Körpergewicht in Folge erhielten. Die beobachteten Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis unterschieden sich nicht deutlich von denen nach der ersten und entsprachen den Nebenwirkungen, die in den zwei Phase-3-Studien (MODIFY 1 und MODIFY 2) beobachtet wurden, in denen alle Patienten eine Einmaldosis erhielten.</p> <p><u>Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften</u></p> <p>Unter Immunogenität ist angegeben, dass die Immunogenität von ZINPLAVA® mittels Bestimmung der Elektrochemilumineszenz in MODIFY 1 und MODIFY 2 ermittelt wurde. Nach der Behandlung mit ZINPLAVA® in MODIFY 1 und MODIFY 2 wurde keiner der 710 auswertbaren Patienten positiv auf therapieassoziierte Anti-Bezlotoxumab-Antikörper getestet. Obwohl ZINPLAVA® für die einmalige Anwendung vorgesehen ist, wurde bei 29 gesunden Probanden die Immunogenität nach einer zweiten Verabreichung von 10 mg/kg Körpergewicht, 12 Wochen nach der ersten Dosis beurteilt. Nach der zweiten Dosis wurden keine Anti-Bezlotoxumab-Antikörper detektiert.</p> <p>Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Bezlotoxumab bei Patienten mit einer CDI vor.</p> <p>Packungsbeilage Nicht zutreffend.</p>	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Bezlotoxumab (ZINPLAVA®) bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde.

Der Abschnitt 3.4.1 beruht auf Informationen aus der Fachinformation von ZINPLAVA® [1].

Die Informationen für Abschnitt 3.4.2 entstammen dem EPAR zu ZINPLAVA® und den dazugehörigen Anhängen [2].

Die Angaben unter 3.4.4 entstammen dem im Rahmen des EPAR veröffentlichten RMP [3].

Zur besseren Leserlichkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente nicht übernommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH (2018): Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2016): Zinplava: EPAR - Produktinformation. [Zugriff: 01.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report - Zinplava. International non-proprietary name: bezlotoxumab. Procedure No. EMEA/H/C/004136/0000. [Zugriff: 01.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf.