

# 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 – Bezlotoxumab**

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bezlotoxumab wie folgt ergänzt:**

## **Bezlotoxumab**

Beschluss vom: 20. September 2018  
In Kraft getreten am: 20. September 2018  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18.01.2017):**

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

**Studienergebnisse<sup>1</sup> nach Endpunkten der Studien MODIFY I und MODIFY II**

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
MODIFY I	288	26 (9,0)	295	22 (7,5)	1,21 [0,71; 2,07] <sup>a</sup> ; 0,476 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	22 (7,2)	288	30 (10,4)	0,68 [0,40; 1,14] <sup>a</sup> ; 0,141 <sup>b</sup>
Gesamt					0,90 [0,62; 1,31] <sup>c</sup> ; 0,587 <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>					
globale Heilung					
<i>primäre Analyse<sup>e</sup></i>					
MODIFY I	288	159 (55,2)	295	143 (48,5)	1,14 [0,97; 1,33] AD = 6,7 %
MODIFY II	304	188 (61,8)	288	135 (46,9)	1,32 [1,13; 1,53] AD = 14,9 %
Gesamt					1,23 [1,10; 1,37] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<i>sekundäre Analyse<sup>g</sup></i>					
MODIFY I	288	150 (52,1)	295	135 (45,8)	1,14 [0,96; 1,34]
MODIFY II	304	178 (58,6)	288	133 (46,2)	1,27 [1,08; 1,48]
Gesamt					1,20 [1,07; 1,35] <sup>f</sup> ; 0,001 <sup>d</sup>
Wiederauftreten der CDI					
<i>primäre Analyse<sup>e</sup></i>					
MODIFY I	288	65 (22,6)	295	102 (34,6)	0,65 [0,50; 0,85] AD = 12 %
MODIFY II	304	59 (19,4)	288	88 (30,6)	0,64 [0,48; 0,85] AD = 11,2 %
Gesamt					0,64 [0,53; 0,78] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<i>sekundäre Analyse<sup>g</sup></i>					
MODIFY I	288	74 (25,7)	295	110 (37,3)	0,69 [0,54; 0,88]
MODIFY II	304	69 (22,7)	288	90 (31,3)	0,73 [0,55; 0,95]
Gesamt					0,71 [0,59; 0,85] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>

1 Die Studienergebnisse beziehen sich auf die relevante Teilpopulation der Patienten, die ein hohes Rezurrenzzisiko einer CDI haben (siehe IQWiG Bericht Nr. 641)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Bezlotoxumab + antibakterielle Therapie		Kontrollgruppe Placebo + antibakterielle Therapie		Intervention vs. Kontrolle  RR [95%-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität</b>					
klinische Heilung (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	224 (77,8)	295	245 (83,1)	0,94 [0,86; 1,02] <sup>a</sup> ; 0,119 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	247 (81,3)	288	223 (77,4)	1,05 [0,97; 1,14] <sup>a</sup> ; 0,227 <sup>b</sup>
Gesamt					1,00 [0,94; 1,06] <sup>c</sup> ; 0,907 <sup>d</sup>
Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	288	84 (29,2)	295	129 (43,7)	0,67 [0,53; 0,84] <sup>a</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
MODIFY II	304	81 (26,6)	288	106 (36,8)	0,73 [0,58; 0,93] <sup>a</sup> ; 0,010 <sup>b</sup>
Gesamt					0,70 [0,59; 0,82] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
Schmerz					
keine relevanten Daten <sup>h</sup>					
CDI-bezogene Hospitalisierungen					
keine relevanten Daten <sup>h</sup>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Endpunkt nicht erhoben					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE nach 4 Wochen (ergänzend dargestellt)					
MODIFY I	292	192 (65,8)	299	189 (63,2)	–
MODIFY II	305	177 (58,0)	290	189 (65,2)	–
SUE nach 12 Wochen					
keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation <sup>i</sup>					
Abbruch wegen UE					
MODIFY I	292	1 (0,3)	299	0 (0)	n. b.
MODIFY II	305	0 (0)	290	0 (0)	n. b.
Gesamt					– <sup>j</sup>
a: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Hospitalisierungsstatus (ambulant vs. stationär)					
b: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
c: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode					
d: Berechnung des IQWiG					
e: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzzisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patienten ohne					

Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden die Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö anteilmäßig auf die Gruppe an Patienten mit globaler Heilung bzw. mit Wiederauftreten der CDI verteilt.

f: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode

g: Für die Teilpopulation mit einem hohen Rezurrenzzisiko wird angenommen, dass der Anteil an Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö gleich ist zu dem in der Gesamtpopulation. Weiterhin werden alle Patienten ohne Stuhltest auf Clostridium difficile bei wiederaufgetretener Diarrhö der Gruppe an Patienten mit Wiederauftreten der CDI zugeordnet.

h: keine relevanten Daten verfügbar

i: Es liegen keine Auswertungen zur Gesamtrate der SUE für die relevante Teilpopulation vor.

j: Aufgrund zu weniger Ereignisse wird keine Metaanalyse gerechnet.

AD: absolute Differenz; CDI: Clostridium difficile Infektion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 6800 – 37 600 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zinplava® (Wirkstoff: Bezlotoxumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. September 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004136/WC500222641.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf)

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bezlotoxumab	3 464,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Bezlotoxumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken