

NUB Antrag 2016/2017

Bezlotoxumab

Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)

Bezlotoxumab

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

ZINPLAVA®

Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2016 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHentG an das InEK übermittelt

Ja/nein

1.3 Beschreibung der neuen Methode

Wirkungsweise:

Pathogene *C. difficile* Stämme sind in der Lage u. a. die Exotoxine Toxin A und Toxin B zu exprimieren. Bei inadäquater Immunantwort können Toxin-vermittelte Prozesse eine symptomatische CDI-Erkrankung, gekennzeichnet durch Diarrhö, Fieber, abdominelle Schmerzen, ggf. Komplikationen wie pseudomembranöse Kolitis und toxisches Megakolon auslösen.

Die CDI wird generell mit Antibiotika therapiert, die die vegetativen Toxin-bildenden *C. difficile* Bakterien abtöten. Erfolgt nach Ende dieser Antibiose nicht schnell genug die Regeneration und somit die Wiederherstellung der Kolonisationsresistenz des Darms, können *C. difficile* Sporen erneut auskeimen und Toxine exprimieren, sodass eine zweite CDI-Episode folgt.

Bezlotoxumab ist ein spezifischer, humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an das *C. difficile* Toxin B bindet, dessen Bindung an die Wirtszellen verhindert und somit dessen Aktivität neutralisiert. Bezlotoxumab ist kein Antibiotikum und tötet daher nicht die *C. difficile* Bakterien selbst ab, sondern bindet ausschließlich deren Toxin B und ermöglicht so die Wiederherstellung der Kolonisationsresistenz des Darms. Bezlotoxumab verhindert somit die Rekurrenz einer CDI mittels erhöhter passiver Immunität gegen Toxin B.

Evidenzlage:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bezlotoxumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien (MODIFY I und MODIFY II) an 2.655 Patienten untersucht (1.554 Patienten wurden in das Full Analysis Set der gepoolten Analyse eingeschlossen [Bezlotoxumab n = 781; Placebo n = 773]) [1]. In die Studien eingeschlossen waren Patienten im Alter ab 18 Jahren mit der bestätigten Diagnose einer CDI, definiert als Diarrhö und positiver Stuhltest auf toxisches *C. difficile*. Die Patienten erhielten eine 10- bis 14-tägige antibiotische Standardtherapie gegen die CDI (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) sowie eine einmalige Infusion von 10mg/kg Bezlotoxumab oder Placebo vor Ende der antibiotischen Standardtherapie. Die Patienten wurden bis 12 Wochen nach der Infusion monitoriert [1]. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten mit Rekurrenz einer CDI bis 12 Wochen nach der einmaligen Studieninfusion. [7]. In einer prospektiv geplanten kombinierten Analyse der Zulassungsstudien MODIFY I und

Musterantrag

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 4

Version 2 DGHO NUB Antrag 1707 Bezlotoxumab _ Stand 10.10.2016

NUB Antrag 2016/2017

Bezlotoxumab

MODIFYII war Bezlotoxumab hinsichtlich der Prävention der Rekurrenz einer CDI gegenüber Placebo signifikant überlegen (SoC plus ZINPLAVA®: 16,5% [129/781]; SoC plus Placebo: 26,6 [206/773]; 95% KI: -10,0 [-14,0, -6,0]; $p < 0,0001$) [1].

Dosis:

Bezlotoxumab wird als Einzeldosis von 10mg/kg Körpergewicht als intravenöse (i.v.) Infusion über 60 Minuten verabreicht

[1] Gerding D, Kelly C, Rahav G, et al., Poster #0176, *ECCMID*, 2016

1.4 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar

Anmerkungen zu den Prozeduren

Die DGHO hat in 2016 ein OPS Code für Bezlotoxumab beantragt (Vorschlag 184).

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Die Zulassung für Bezlotoxumab ist beantragt zur Prävention der Rekurrenz einer CDI (A04.7- und U69.40!) bei Patienten ab 18 Jahren unter Antibiotikatherapie gegen eine CDI [1].

[1] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM505290.pdf>

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Bezlotoxumab wird voraussichtlich als erste Behandlungsoption zur Prävention einer Rekurrenz einer CDI zugelassen werden. Da Bezlotoxumab aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus keine antibiotischen Eigenschaften hat, sondern eine Rekurrenz über die Neutralisation eines Toxins verhindert, wird Bezlotoxumab zusätzlich zur antibiotischen Standardtherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) verabreicht. Daher wird die bisherige Standardtherapie mit Antibiotika durch Bezlotoxumab ergänzt, jedoch nicht abgelöst.

[1] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM505290.pdf>

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Bezlotoxumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das C. difficile Toxin B und bietet erstmalig eine Behandlungsmethode zur Prävention einer CDI-Rekurrenz. Die Neutralisation eines C. difficile Toxins durch einen monoklonalen Antikörper, stellt ein neues Therapieprinzip dar.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Musterantrag

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 4

Version 2 DGHO NUB Antrag 1707 Bezlotoxumab _ Stand 10.10.2016

NUB Antrag 2016/2017

Bezlotoxumab

Zur Auswirkung einer Behandlung mit Bezlotoxumab auf die Verweildauer im Krankenhaus liegen zurzeit noch keine Daten vor.

Unter Therapie mit Bezlotoxumab wurde die Rehospitalisierungsrate signifikant gesenkt (4,0% der Patienten vs. antibiotische Standardtherapie alleine 9,6% der Patienten, 95% KI: -8,8, -2,7) Golan Y, Dubberke E, Hanson ME, et al., ASM MICROBE, 2016

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Bezlotoxumab wird voraussichtlich ab Mitte Februar 2017 in Deutschland vermarktet.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die EMA Zulassung wird erwartet im Januar 2017.

3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

XXXX

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Bis dato konnten 10 Kliniken in Deutschland durch die Teilnahme am klinischen Studienprogramm Erfahrung mit Bezlotoxumab sammeln.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2015 oder in 2016 mit dieser Methode behandelt?

In 2015

XXXX

In 2016

XXXX

3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2017 mit dieser Methode zu behandeln?

XXXX

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Die Gabe von Bezlotoxumab zur Prävention einer CDI-Rekurrenz erfolgt immer zusätzlich zur antibiotischen Therapie zur Behandlung der akuten CDI. Da es bisher keine Therapie gab, welche zur Prävention von CDI-Rekurrenzen zugelassen war und Bezlotoxumab laut eingereichtem Zulassungstext zusätzlich zur Therapie der akuten CDI gegeben wird, entstehen Mehrkosten in voller Höhe der Kosten für Bezlotoxumab.

Die voraussichtlichen Kosten für Bezlotoxumab werden laut Hersteller ca. 3000 € (3.570,00€ inkl. MwSt) für eine Durchstechflasche mit 1.000mg Wirkstoff betragen. Bei einer Dosierung von 10mg pro kg Körpergewicht ist eine

Musterantrag

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 3 von 4

Version 2 DGHO NUB Antrag 1707 Bezlotoxumab _ Stand 10.10.2016

NUB Antrag 2016/2017

Bezlotoxumab

Durchstechflasche ausreichend zur Behandlung eines Patienten mit einem Körpergewicht von maximal 100kg. Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 100kg und 200kg benötigen 2 Durchstechflaschen, entsprechend 6000€ (7.140,00€ inkl. MwSt).

Da die Behandlung eines Patienten mit Bezlotoxumab nur eine einmalige Infusion erfordert, fallen zusätzlich zu den Kosten für Bezlotoxumab nur geringfügige weitere Sachkosten an, die daher hier vernachlässigt werden können.

Personalkosten:

Bezlotoxumab wird über eine Stunde infundiert. Da die Patienten bereits stationär aufgenommen sind und in vielen Fällen bereits über einen Infusionszugang verfügen, wird davon ausgegangen, dass die einstündige Infusionszeit keine nennenswerthöheren Personalkosten verursacht.

Für das Krankenhaus entstehen durch den Einsatz von Bezlotoxumab Mehrkosten, welche nicht adäquat über die DRGs abgebildet sind.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

Auswertungen der nach §21 übermittelten Daten aller deutscher Krankenhäuser von 2014/2015 ergaben, dass eine Haupt- oder Nebendiagnose für C. difficile (ICD Code A04.7-) in insgesamt 675 DRGs auftrat. Die 11 DRGs (10 bewerteten DRGs) mit den meisten C. difficile Fällen sind G67A, G48A, B43Z (unbewertet), E77F, G52Z, F62B, I41Z, F48Z, E77I, B44C, E42Z.

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Laut G-DRG Report Browser 2015 betragen die Medikamentenkosten über alle für Bezlotoxumab relevanten DRGs im Durchschnitt 685€ pro DRG (ohne Berücksichtigung der Fallzahlen) bzw. 396€ pro Fall (Kosten gewichtet nach Anzahl der Fälle).

Die durchschnittliche Vergütung für Medikamentenkosten pro DRG für die 10 bewerteten DRGs mit den meisten Fällen (entsprechend 50% aller C. difficile Fälle) betrug lediglich 144€ und die durchschnittliche Vergütung für Medikamentenkosten pro Fall für diese 10 DRGs betrug 116€.

Für das Datenjahr 2015 können aus den Kalkulationshäusern keine ausreichenden Kostendaten für den Einsatz vorliegen.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System wird damit nicht möglich.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 3570 € pro Applikation können mit der Fallpauschale allein nicht ausreichend abgebildet werden.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Schieflage in der betroffenen DRG.

Musterantrag

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 4 von 4

Version 2 DGHO NUB Antrag 1707 Bezlotoxumab _ Stand 10.10.2016