

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 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 20. Juni 2013 (BAnz AT 18.07.2013 B1), wie folgt zu ändern:

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

Fidaxomicin

Beschluss vom: 4. Juli 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹ (Stand Januar 2013):

DIFICLIR® ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metronidazol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metronidazol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vancomycin:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

¹ Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Fidaxomicin vs. Vancomycin (Studie 101.1.C.003 und Studie 101.1.C.004):

(Ergebnisse nur für Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen)

	Therapieregime Fidaxomicin		Therapieregime Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 % KI] Ereignisanteil (%) (Absolute Risiko-Reduktion (ARR) ²)	p-Wert
	N ³	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ³	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Mortalität						
Gesamtmortalität						
Patienten mit schwerer ⁴ und/ oder rekurrenter ⁵ CDI						
101.1.C.003	147	9 (6,1)	158	11 (7,0)	0,88 [0,38; 2,06]	
101.1.C.004	121	10 (8,3)	116	9 (7,8)	1,07 [0,45; 2,53]	
Gesamt					0,97 [0,53;1,77] ⁶	0,912 ⁶
Morbidität						
Endpunkt „Gesamtheilung“ ⁷						
Patienten mit schwerer ⁴ und/ oder rekurrenter ⁵ CDI						
101.1.C.003	144	103 (71,5)	154	98 (63,6)	0,79 [0,56;1,09] ⁸ 71,5 vs. 63,6 (-7,9 %)	
101.1.C.004	117	82 (70,1)	115	68 (59,1)	0,73 [0,51;1,04] ⁸ 70,1 vs. 59,1 (-11,0 %)	
Gesamt					0,76 [0,60;0,97] ^{6,8} 80,1 vs. 61,7 (-18,4 %)	0,025 ^{6,8}

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben der ARR zugunsten von Fidaxomicin

³ Patienten in Auswertung

⁴ a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 IQWiG

⁵ genau eine vorherige Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie

⁶ berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten

⁷ kombinierter Endpunkt; erfasst den Anteil der Patienten, die nach der 10-tägigen Behandlung als geheilt eingestuft wurden und zugleich bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ohne Rückfall blieben. Als geheilt galten Patienten, welche nach Beurteilung des Untersuchers folgende Kriterien erfüllten: zwei Tage nach Ende der Studienmedikation ohne Bedarf einer weiteren CDI-Therapie sowie drei oder weniger Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und mit stabilem Gesundheitszustand bis zum Therapieende; alternativ: zum Therapieende deutliche Reduzierung der Anzahl von wässrigen Durchfällen, aber noch leichte abdominale Beschwerden, unter der Voraussetzung, dass keine weitere CDI-Therapie mehr nötig war.

⁸ Werte für Patienten ohne Ereignis

	Therapieregime Fidaxomicin		Therapieregime Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 % KI] Ereignisanteil (%) (Absolute Risiko- Reduktion (ARR) ²)	p-Wert
	N ³	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ³	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
keine Daten vorhanden						
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⁹						
Patienten mit schwerer ⁴ und/ oder rekurrenter ⁵ CDI						
101.1.C.003	147	34 (23,1)	158	33 (20,9)	1,11 [0,73;1,69]	
101.1.C.004	121	30 (24,8)	116	28 (24,1)	1,03 [0,66;1,61]	
Gesamt					1,07 [0,79;1,45] ⁶	0,671 ⁶
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ¹⁰						
Patienten mit schwerer ⁴ und/ oder rekurrenter ⁵ CDI						
101.1.C.003	147	11 (7,5)	158	14 (8,9)	0,84 [0,40;1,80]	
101.1.C.004	121	8 (6,6)	116	10 (8,6)	0,77 [0,31;1,88]	
Gesamt					0,81 [0,46;1,45] ⁶	0,478 ⁶
unerwünschte Ereignisse						
Patienten mit schwerer ⁴ und/ oder rekurrenter ⁵ CDI						
101.1.C.003	147	90 (61,2)	158	91 (57,6)		
101.1.C.004	121	89 (73,6)	116	85 (73,3)		
Gesamt						

Verwendete Abkürzungen:

CDI = Clostridium-difficile-Infektion; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis

⁹ Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit

¹⁰ Abbruch wegen behandlungsbezogener UE bis zu 7 Tagen nach Ende der Behandlung

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

- a) Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Anzahl: ca. 19.800 Patienten

- b) Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Anzahl: ca. 13.500 Patienten (davon ca. 2.800 Patienten mit schweren und ca. 10.700 Patienten mit rekurrenten Krankheitsverläufen)

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 Dificlir 200mg ® (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27.06. 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit einer wiederholten Gabe von Fidaxomicin für erforderlich gehalten (siehe Dificlir ® CHMP assessment report EMA/857570/2011, „Conclusions on clinical safety“) und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf

Für Patienten mit fulminanter Clostridium-difficile-Infektion und mehrfach rekurrenten Krankheitsverläufen liegen keine Studiendaten vor.

4. Therapiekosten

- a) Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlungszyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fidaxomicin	kontinuierlich, 2 x täglich 200mg	1	10	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metronidazol	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich 250 – 500mg	1	10	10

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (abgeteilte Form ¹¹)	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form ¹¹)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin	200 (TD ¹² 400)	20	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metronidazol	250	10, 20	30
	500 (TD ¹³ 750 – 1000)	20	20

¹¹ Filmtabletten / Tabletten

¹² Tagesdosis, verabreicht als Filmtabletten

¹³ Tagesdosis, verabreicht als Tabletten oder Filmtabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹⁴)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fidaxomicin	2.189,85 €	1.909,60 € [1,85 € ¹⁵ ; 278,40 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Metronidazol ¹⁷	17,52 – 29,90 € ¹⁸	15,14 – 25,54 € [1,85 € ¹⁵ ; 0,53 – 0,66 € ¹⁶]

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fidaxomicin	1.909,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metronidazol	15,14 – 25,54 €

¹⁴ Bezogen auf die an den Jahresdurchschnittsverbrauch angepassten Packungsgrößen

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁷ Festbetrag

¹⁸ Berechnung der oberen Kostengrenze mit optimaler Packungsgrößen/ Wirkstärken- Kombination

b) Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlungszyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fidaxomicin	kontinuierlich, 2 x täglich 200mg	1	10	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vancomycin	kontinuierlich, 3- 4 x täglich , Tagesdosis 500mg bis 2000mg	1	7 - 10	7 - 10

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (abgeteilte Form ¹⁹)	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form ¹⁹)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin	200 (TD ¹² 400)	20	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vancomycin	250 (TD ²⁰ 750 – maximal 2000)	28	28 – 84

¹⁹ Filmpille bzw. Hartkapsel

²⁰ Tagesdosis, verabreicht als Hartkapseln

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹⁴)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fidaxomicin	2.189,85 €	1.909,60 € [1,85 € ¹⁵ ; 278,40 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vancomycin	397,01 – 1.191,03 €	376,83 – 1.130,49 € [1,85 € ¹⁵ ; 18,33 € ¹⁶]

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fidaxomicin	1.909,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vancomycin	376,83 – 1.130,49 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Juli 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken