

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlr[®])

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	34
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	69
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ – RCT.....	69
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Heilung“ – RCT.....	72
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Rückfall“ – RCT.....	78
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ – RCT.....	83

4.3.1.3.1.5	Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ – RCT	87
4.3.1.3.1.6	Endpunkt „Erbrechen“ – RCT	89
4.3.1.3.1.7	Endpunkt „Fieber“ – RCT	91
4.3.1.3.1.8	Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ – RCT	95
4.3.1.3.1.9	Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ – RCT	98
4.3.1.3.1.10	Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT....	102
4.3.1.3.1.11	Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT	105
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	109
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT.....	109
4.3.1.3.2.2	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen aus randomisierten kontrollierten Studien	124
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	126
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	129
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	129
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	129
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	129
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	130
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	130
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	133
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	134
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	144
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	144
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	145
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	145

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	145
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	145
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	146
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	147
4.7	Referenzliste.....	151
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		160
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		164
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		166
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		169
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		170
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		173
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		211

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene der randomisierten und kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Studienpopulation	18
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage gemäß IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011)	36
Tabelle 4-5: Übersicht der <i>a priori</i> definierten Subgruppen und Kategorien nach Ergebnisparameter auf Studienpopulationsebene in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004	41
Tabelle 4-6: Übersicht der untersuchten Subgruppen und Kategorien nach Ergebnisparameter auf Studienpopulationsebene in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004	43
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)	64
Tabelle 4-15: Charakterisierung der analysierten Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-17: Matrix der Wirksamkeitsendpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-18: Matrix der Sicherheitsendpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-19: Matrix der Sicherheitsendpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung von Tabelle 4-18)	68

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt „Mortalität“	69
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	70
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt „Heilung“	72
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Heilung“, Fidaxomicin vs. Vancomycin – umgekehrte Effektrichtung	74
Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Heilung“ – umgekehrte Effektrichtung	75
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt „Rückfall“	78
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rückfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	80
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Rückfall“	81
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“	83
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	85
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ ...	87
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	88
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt „Erbrechen“	89
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Erbrechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	90
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt „Fieber“	92
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fieber“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Fieber“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	93
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (UE)“	95
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	97

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“	98
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	100
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“	102
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	104
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	105
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	107
Tabelle 4-55: Fidaxomicin vs. Vancomycin Zusammenfassung der Interaktionstests der randomisierten kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004.....	111
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „vorherigem Auftreten einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	112
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin ...	114
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	116
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach der „systemischen antibakteriellen Begleittherapie“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	118
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach Krankheitsschwere für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ während der Behandlungszeit der aktivkontrollierten RCT 101.1.C.003, Fidaxomicin vs. Vancomycin	120
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	122
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen aus den randomisierten kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004	125
Tabelle 4-63: Fidaxomicin vs. Vancomycin Zusammenfassung der Effekte auf Endpunktebene der randomisierten und kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004	128

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	130
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	132
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	134
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	134
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene der randomisierten und kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Studienpopulation	142
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	144
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	145
Tabelle 4-76 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	169
Tabelle 4-77 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101.1.C.003	174
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101.1.C.004	189
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004	212

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht der Subgruppenanalysen und Endpunkte auf Studienpopulations- und Subpopulationsebene.....	45
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	71
Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Heilung“ – umgekehrte Effektrichtung aus RCT (mITT); Fidaxomicin versus Vancomycin.....	76
Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Heilung“ aus RCT (mITT); Fidaxomicin versus Vancomycin	77
Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	82
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	86
Abbildung 8: Einzelergebnisse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin.....	88
Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	91
Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Fieber“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	94
Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	98
Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	101
Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin	105
Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin.....	108
Abbildung 15: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „vorherigem Auftreten einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	113
Abbildung 16: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	115
Abbildung 17: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin	117

Abbildung 18: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach der „systemischen antibakteriellen Begleittherapie“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	119
Abbildung 19: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach Krankheitsschwere für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ während der Behandlungszeit der aktivkontrollierten RCT 101.1.C.003, Fidaxomicin vs. Vancomycin	121
Abbildung 20: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	123
Abbildung 21: Flussdiagramm zum Patientenfluss, Studie 101.1.C.003.....	188
Abbildung 22: Flussdiagramm zum Patientenfluss, Studie 101.1.C.004.....	210

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASID	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i>
BI-Stamm	Hochvirulenter <i>Clostridium-difficile</i> -Stamm, der in der Restriktions-Endonukleasen-Analyse als Typ BI, in der PCR als Ribotyp 027, Toxinotyp III und in der Pulsfeldgelelektrophorese als <i>North American Pulsed-Field Gel Electrophoresis Type 1</i> (NAP1) charakterisiert wird.
BID	<i>Bis in die</i> , (zweimal täglich)
CDAD	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOT	<i>End of Therapy</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEM	Modell mit fixen Effekten (<i>Fixed Effects Model</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HPA	<i>Health Protection Agency</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to Treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mITT	<i>Modified Intention to Treat</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NAP1	<i>North American Pulsed-Field Gel Electrophoresis Type 1</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

OR	<i>Odds Ratio</i>
PK	Pharmakokinetik
PO	Peroral
PP	<i>Per Protocol Population</i>
QID	<i>Quarter in die, (viermal täglich)</i>
QTC	<i>Corrected QT interval</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
REM	Modell mit zufälligen Effekten (<i>Random Effects Model</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAP	<i>Statistical Analysis Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTROD	<i>Time to Resolution of Diarrhea</i>
UBM	<i>Unformed Bowel Movements</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 0, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Fidaxomicin bei Patienten mit *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) auch bekannt unter *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) hinsichtlich der Endpunkte „Heilung“, „Rückfall“, „ungeformte Stuhlgänge“, „Vancomycin-resistente Enterokokken“, „Erbrechen“, „Fieber“ sowie der Sicherheitsparameter aufzuzeigen.

Die Bewertung erfolgt für die Gesamtpopulation der CDI sowie für die beiden wichtigsten Subgruppen, *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö bei schweren und rekurrenten behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen in direktem Vergleich zu Vancomycin.

Nicht schwere, behandlungspflichtige Verlaufsformen stehen allerdings nicht im Fokus dieses Dossiers, da der Einsatz von Fidaxomicin bei diesen Patienten in der klinischen Praxis nicht zu erwarten ist. Im Übrigen beansprucht Astellas für milde, behandlungspflichtige Krankheitsverläufe keinen Zusatznutzen. Aus diesem Grund wird ein Vergleich mit Metronidazol nicht dargestellt.

Datenquellen

Die Suche nach relevanten Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin wurde systematisch in Studienregistern und bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Es wurden zwei randomisierte, aktivkontrollierte, doppelverblindete Phase-3-Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin bei Patienten mit CDI identifiziert.

Als Datenquellen für das Dossier wurden die vollständigen Studienberichte herangezogen. Außerdem wurden ergänzende Analysen durchgeführt, um den Anforderungen des G-BA gemäß Beratungsgespräch und Verfahrensordnung Rechnung zu tragen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö
E2	Intervention	Fidaxomicin gemäß Zulassung
E3	Vergleichstherapie	Vancomycin gemäß Zulassung
E4	Endpunkte (patientenrelevant)	Mortalität Morbidität • Heilung • Rückfall • Ungeformte Stuhlgänge • Vancomycin-resistente Enterokokken • Erbrechen • Fieber Sicherheit: • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Die Therapiedauer sollte 10 Tage betragen mit einer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende von mindestens vier Wochen. Damit ergibt sich eine Studiendauer von insgesamt mindestens 38 Tagen.
A1	Studienart	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
UE: Unerwünschtes Ereignis SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Phase-3-Studien wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunkt-spezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, in Analogie zur Vorgehensweise des IQWiG systematisch extrahiert und bewertet. Die Ergebnisse wurden in Meta-Analysen gepoolt und das Relative Risiko (RR) bzw. die standardisierte Mittelwertdifferenz (*Standardized Mean Difference* (SMD)) sowie das Konfidenzintervall (KI) und die Heterogenität berechnet. Die Daten der Studien wurden zusätzlich in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen ausgewertet.

Dazu wurden in den Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Heilung und Rückfall ergänzend enger ausgelegte Definitionen verwendet (modifizierter Endpunkt Heilung, modifizierter Endpunkt Rückfall).

Um den Vorgaben der Verfahrensordnung Rechnung zu tragen, wurden Subgruppenanalysen zum einen für prä- und post-hoc definierte Patientenkriterien auf Basis der Gesamtstudienpopulation durchgeführt (Subgruppenebene 1). Zum anderen wurden für die Subgruppen schwer erkrankte und rekurrente Patienten alle prä- und post-hoc definierten Subgruppenanalysen wiederholt (Subgruppenebene 2).

Beurteilung der Ergebnissicherheit

Gemäß den Vorgaben des IQWiG im Methodenpapier 4.0 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) erfolgte die Klassifizierung der Ergebnissicherheit für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt.

Ergebnisse

Die Tabelle 4-2 listet die Effektschätzer aus der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation aus den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 auf.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin standen zwei qualitativ hochwertige, doppelblinde Phase-3-Studien mit insgesamt mehr als 1.100 erwachsenen Patienten zur Verfügung. In beiden Studien wurden Patienten mit einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö eingeschlossen. Die Richtigkeit der klinischen Diagnose musste jeweils durch einen positiven Nachweis des *Clostridium-difficile*-Toxins bestätigt werden.

Im Vergleich zu einer Vancomycin-Therapie erwies sich die Behandlung mit Fidaxomicin sowohl auf Studienpopulationsebene als auch bei einzelnen Subgruppenanalysen auf Studienpopulationsebene hinsichtlich der Endpunkte „Rückfall“ und „Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)“ als signifikant überlegen. Die numerischen Ergebnisse einschließlich der jeweiligen Konfidenzintervalle mit Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

In einer gepoolten Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem Relativen Risiko (RR) von 0,55 (95 %-KI: [0,42; 0,71], $p < 0,00001$, $I^2 = 0 \%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Dieser wurde durch die Sensitivitätsanalyse auf Basis des enger gefassten, modifizierten Endpunkts Rückfall bestätigt: RR von 0,59 (95 %-KI: [0,47; 0,76], $p < 0,0001$, $I^2 = 0 \%$).

Rückfälle stellen nach ESCMID und wie in Modul 3, Kapitel 3.2.2., dargestellt, aufgrund des Mortalitätsrisikos, der Krankheitslast und der Kosten das größte Problem bei *Clostridium-*

difficile-Infektionen dar. (Bauer 2009) Eine Halbierung der Rückfallraten ist daher als erheblicher Zusatznutzen zu werten.

Bei näherer Betrachtung des Endpunkts im Rahmen der Subgruppenanalysen verstärkte sich der Vorteil von Fidaxomicin weiter bei Patienten ohne BI-Erregerstamm: RR von 0,35 (95 %-KI: [0,23; 0,55], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$). Da eine Identifizierung des *Clostridium-difficile*-Stammes in der alltäglichen Praxis nicht durchgeführt wird, wird im vorliegenden Dossier auf eine weitere Unterteilung der Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, auf Subgruppenebene für den *Clostridium-difficile*-Stamm verzichtet.

Der Vorteil von Fidaxomicin verstärkte sich weiterhin für die Patienten ohne systemische Antibiotika-Begleittherapie: RR von 0,25 (95 %-KI: [0,12; 0,54], $p = 0,0004$, $I^2 = 0\%$).

Da die erste Maßnahme bei einer *Clostridium-difficile*-Infektion das Absetzen bestehender antibiotischer Therapien ist, stellen Patienten, bei denen dies nicht möglich ist, eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Für die Gruppe der Patienten mit systemischer Antibiotika-Begleittherapie blieb der Vorteil hinsichtlich der Rückfälle ebenfalls erhalten: RR von 0,66 (95 %-KI: [0,48; 0,91], $p = 0,01$, $I^2 = 22\%$).

In der Einzelanalyse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,20 (95 %-KI: [0,09; 0,44], $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

In den Subgruppenanalysen war dieser für nicht schwer erkrankte Patienten besonders ausgeprägt: RR von 0,11 (95 %-KI: [0,03; 0,35], $p = 0,0002$).

Wie in Modul 3, Kapitel 3.2.2., dargestellt, stellt die Resistenzentwicklung von Enterokokken gegenüber Vancomycin ein weiteres gravierendes therapeutisches Problem dar. Eine Reduktion der Resistenzraten um 80 % ist daher als erheblicher Zusatznutzen zu werten.

Da die Datenbasis jedoch nur aus Patienten bestand, die zu Beginn und Ende der Therapie eine Stuhlprobe abgeliefert hatten, und dadurch eingeschränkt war, und da außerdem Daten zu Vancomycin-resistenten Enterokokken lediglich aus einer Studie vorlagen, wurde die Ergebnissicherheit auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Somit liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin hinsichtlich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ vor, der bei nicht schwer erkrankten Patienten besonders ausgeprägt ist.

Für die weiteren Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachgewiesen werden.

Da sich darüber hinaus keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen zeigten, können die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen werden.

Somit ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens Vancomycin-resistenter Enterokokken.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene der randomisierten und kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Studienpopulation

	Fidaxomicin vs. Vancomycin	
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI], Ereignisanteil Fidaxomicin vs. Vancomycin p-Wert Heterogenität [I²] Wahrscheinlichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	0,98 [0,63; 1,52] (6,4 % vs. 6,5 %) p = 0,92 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Morbidität		
Heilung	1,02 [0,97; 1,07] (87,9 % vs. 86,2 %) p = 0,40 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Modifizierter Endpunkt Heilung	1,02 [0,96; 1,08] (78,7 % vs. 77,2 %) p = 0,55 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Rückfall ^a	0,55 [0,42; 0,71] (14,1 % vs. 26,0 %) p < 0,00001 I ² = 0 % Beleg	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich
Modifizierter Endpunkt Rückfall	0,59 [0,47; 0,76] (17,3 % vs. 29,0 %) p < 0,0001 I ² = 0 % Beleg	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich
Ungeformte Stuhlgänge ^b	0,03 [-0,12; 0,17] p = 0,71 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Vancomycin-resistente Enterokokken ^c	0,20 [0,09; 0,44] (5,2 % vs. 25,5 %) p < 0,0001, I ² nicht berechenbar Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich

	Fidaxomicin vs. Vancomycin	
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI], Ereignisanteil Fidaxomicin vs. Vancomycin p-Wert Heterogenität [I²] Wahrscheinlichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
Erbrechen ^a	1,15 [0,75; 1,77] (7,4 % vs. 6,3 %) p = 0,51 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Fieber ^a	1,13 [0,79; 1,62] (10,1 % vs. 8,9 %) p = 0,49 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse ^a	1,04 [0,96; 1,13] (68,3 % vs. 65,5 %) p = 0,34 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Schwere unerwünschte Ereignisse ^a	1,14 [0,89; 1,46] (19,1 % vs. 16,8 %) p = 0,30 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	1,10 [0,90; 1,35] (25,7 % vs. 23,3 %) p = 0,35 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,95 [0,64; 1,40] (8,0 % vs. 8,4 %) p = 0,80 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
I ² = Maß für die Heterogenität der Studien a: Das RR wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. b: Die <i>Standardized Mean Difference</i> wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. c: Für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ wurde das RR nur auf Basis der Studie 101.1.C.003 berechnet, sodass für diesen keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte und somit auch die Berechnung der Heterogenität I ² entfällt.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Effektschätzer, Konfidenzintervalle und Interaktionspotentiale sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens Vancomycin-resistenter Enterokokken.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Fidaxomicin bei Patienten mit *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) auch bekannt unter *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „Heilung“, „Rückfall“, „ungeformte Stuhlgänge“, „Vancomycin-resistente Enterokokken“, „Erbrechen“, „Fieber“ sowie der Sicherheitsparameter aufzuzeigen.

Die Bewertung erfolgt für die Gesamtpopulation der CDI sowie für die beiden wichtigsten Subgruppen, *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö bei schweren und rekurrenten behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen in direktem Vergleich zu Vancomycin.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö
E2	Intervention	Fidaxomicin gemäß Zulassung
E3	Vergleichstherapie	Vancomycin gemäß Zulassung
E4	Endpunkte (patientenrelevant)	Mortalität Morbidität • Heilung • Rückfall • Ungeformte Stuhlgänge • Vancomycin-resistente Enterokokken • Erbrechen • Fieber Sicherheit: • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Die Therapiedauer sollte 10 Tage betragen mit einer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende von mindestens vier Wochen. Damit ergibt sich eine Studiendauer von insgesamt mindestens 38 Tagen.
A1	Studienart	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
UE: Unerwünschtes Ereignis SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Population

„Fidaxomicin (Difclir®) ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö“. (Fachinformation Fidaxomicin (Astellas 2012a))

Intervention

Die zu prüfende Substanz ist Fidaxomicin als 200-mg-Tablette mit einer empfohlenen Tagesdosis von 400 mg (2 x täglich 200 mg alle 12 Stunden) über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Vergleichstherapie

Bis auf Vancomycin Enterocaps®, das eine Zulassung „zur Behandlung von Enterokolitiden hervorgerufen durch: [u. a.] *Clostridium difficile* (*Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö und Enterokolitis)“ besitzt, sind alle Vancomycin-Präparate nur zur Behandlung der „antibiotikabedingten pseudomembranösen Enterokolitis (z. B. durch *Clostridium difficile*)“ zugelassen. Diese liegt jedoch nur in einem kleinen Teil der CDI-Fälle vor. Daher werden im Nutzendossier basierend auf der Zulassung und dem G-BA Beratungsgespräch Vancomycin Enterocaps® als Vergleichstherapie herangezogen.

Endpunkte

Für die Zulassung in den USA und in Europa musste die Wirksamkeit anhand verschiedener klinischer Endpunkte nachgewiesen werden, die u. a. in den „*Guidelines on the Evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*“ der European Medicines Agency (EMA) aus 2010 (European Medicines Agency 2010) bzw. der „*Guidance for Industry*“ der Food and Drug Administration (FDA) von 1997 (Food and Drug Administration 1997) als auch im Methodenpapier 4.0 des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) aufgeführt sind. Diese werden im Folgenden genauer beschrieben:

- Mortalität

Mortalität ist ein harter Endpunkt mit Patientenrelevanz, der auch in den entsprechenden Gesetzesvorgaben für das AMNOG als Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens angegeben wird.

- Heilung

Die Heilung nach Beendigung einer antibiotischen Behandlung ist der wichtigste Indikator zur Einschätzung des Therapieerfolgs. In beiden Phase-3-Studien zu Fidaxomicin war der primäre Endpunkt die klinische Heilung am Ende der Therapiephase basierend auf der klinischen Einschätzung des Untersuchers, dass der Patient keiner weiteren antibiotischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* mehr bedarf. Zusätzlich wurden in den beiden Studien

zu Fidaxomicin Patienten als geheilt eingestuft, die zwar weiterhin maximal drei wässrige Durchfälle täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen aufwiesen, aber keine weiteren Symptome aufwiesen und keine weitere Therapie mehr benötigten.

In der Leitlinie der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (Bauer 2009) wird von einem Therapieansprechen (*Response*) ausgegangen, wenn bei der Stuhlfrequenz oder der Stuhlbeschaffenheit eine Verbesserung eintritt, sich die klinische Symptomatik verbessert und sich keine Zeichen einer schweren CDI zeigen. Ebenfalls wird darauf hingewiesen, dass eine vollständige Normalisierung der Stuhlfrequenz und Stuhlbeschaffenheit noch einige Wochen nach einem Therapieansprechen (*Response*) benötigen kann. Alle anderen aktuellen Leitlinien machen hierzu keine weiteren Aussagen.

Dies entspricht den Anforderungen der EMA (European Medicines Agency 2010) und der FDA (Food and Drug Administration 1997), die einen „*Rückgang aller klinischen Zeichen und Symptome*“ als Heilung einstufen.

In einer Recherche auf www.clinicaltrials.gov zu den in Studien zu *Clostridium difficile* gewählten Endpunkten zeigte sich, dass überwiegend die klinische Heilung als primärer Endpunkt gewählt wurde. Jedoch sind in dieser Datenbank keine Angaben zur Operationalisierung dieses Endpunkts dokumentiert.

Biologische oder mikrobiologische Marker zeigen keinen zufriedenstellenden Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild. So konnte beispielsweise in einer Publikation aus dem Jahre 1983 die mangelnde Korrelation von Kulturanzüchtungen und Toxin-Tests mit dem klinischen Therapieergebnis demonstriert werden (Teasley 1983).

- Rückfall

Da zwischen 15 und 35 % der Patienten mit einer initialen *Clostridium-difficile*-Infektion einen Rückfall erleben (Barbut 2000), ist der Endpunkt Rückfall ein zentraler Parameter zur Einschätzung der Effektivität einer *Clostridium-difficile*-Behandlung. Hierbei handelt es sich um ein allgemein anerkanntes Therapieergebnis, das sowohl in den einschlägigen Leitlinien (Bauer 2009; Cheng 2011; Cohen 2010; Health Protection Agency (HPA) 2008) als auch in den meisten aktuellen Studien als sekundärer Endpunkt aufgelistet wird.

Von Seiten der EMA und FDA liegen keine spezifischen Anforderungen zur Messung und Operationalisierung des Endpunkts Rückfall bei *Clostridium-difficile*-Infektionen vor.

In Fidaxomicin-Studien wurde ein Rückfall als ein erneutes Wiederauftreten einer Diarrhö innerhalb von vier Wochen (± 2 Tage) nach Therapieende mit erfolgreicher Heilung definiert. Das Ergebnis musste durch einen positiven Toxintest bestätigt werden.

Auch in den aktuellen Leitlinien und Publikationen wird eine Durchfallsymptomatik kombiniert mit einem mikrobiologischen Nachweis von *Clostridium difficile* als Zeichen eines Rückfalls gewertet.

Jedoch gibt es keine einheitliche Definition hinsichtlich des Zeitraums, in welchem der Rückfall nach einer erfolgreichen Heilung liegen muss.

So geht das Robert Koch-Institut (RKI) von einem Rückfall aus, wenn er innerhalb von zwei Monaten nach Besserung des klinischen Krankheitsbildes auftritt (Robert Koch-Institut (RKI) 2009). Allerdings kann ein vermeintlicher Rückfall durch ein Rezidiv bzw. eine Reinfektion mit dem gleichen *Clostridium-difficile*-Stamm oder durch eine Neuinfektion mit einem anderen Stamm verursacht werden. In der klinischen Praxis ist es nicht möglich, zwischen diesen Möglichkeiten zu unterscheiden (Robert Koch-Institut (RKI) 2009). In wissenschaftlichen Untersuchungen kann durch eine Genotypisierung der infizierende Stamm näher charakterisiert werden. Wird bei einem Rückfall ein anderer Stamm nachgewiesen, so kann von einer Neuinfektion ausgegangen werden. Eine Reinfektion mit dem gleichen Stamm kann jedoch nicht von einem Rezidiv unterschieden werden. Einige Untersuchungen zeigen, dass zwischen 38 und 56 % aller Reinfektionen in Wirklichkeit Neuinfektionen mit einem anderen Stamm darstellen (O'Neill 1991; Wilcox 1998), was bedeutet, dass die Zahl der Neuinfektionen unterschätzt wird.

Unterschiede gibt es jedoch bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens: So traten Rezidive im Durchschnitt nach 28 Tagen und Reinfektionen nach 38 Tagen auf (Barbut 2000). Eine neuere Untersuchung zeigte, dass das Risiko einer Reinfektion mit demselben Stamm 14 Tage nach Auftreten der Erstinfektion am höchsten ist, während eine Neuinfektion am häufigsten rund 30 Tage nach Erstinfektion auftritt. (Eyre 2012). In einem Studienüberblick über aktuelle größere Studien werden entweder 31 oder 40 Tage ab Studienbeginn bzw. Erstdiagnose als Messzeitraum für einen evtl. Rückfall genannt. Auch in Publikationen werden ähnliche Zeiträume berichtet: 40 Tage nach Rekrutierungsbeginn (Lagrotteria 2006), 21 Tage nach initialer Heilung (Zar 2007) oder 31 Tage nach Therapiebeginn (Musher 2009). Somit sind die vier Wochen nach Therapieende in den beiden Fidaxomicin-Studien vergleichsweise großzügig bemessen.

- Ungeformte Stuhlgänge

Die Patienten stehen in der Regel unter einem hohen Leidensdruck, verursacht u. a. durch multiple Durchfälle, Fieber und Schmerzen. Der Endpunkt „ungeformte Durchfälle“ als Krankheitssymptom wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA am 05.04.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) für die Auswertung der Studien gefordert.

- Vancomycin-resistente Enterokokken

Enterokokken gehören zu den häufigsten Erregern nosokomial erworbener Erkrankungen. Sie sind häufig eine zentrale Ursache von lebensbedrohlichen Infektionen wie Endokarditiden, Harnwegsinfektionen, Enterokokkensepsis und anderen schweren Erkrankungen. Zudem besitzen Enterokokken eine hohe natürliche Resistenz und sind in der Lage rasch weitere Resistenzen auszubilden. Einige Enterokokkenstämme besitzen bereits heute eine hohe Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika. Eine geschädigte Darmflora fördert ebenfalls die Entwicklung von multiresistenten Erregern (Vogel 2002). Außerdem sind

Patienten, welche mit Vancomycin behandelt werden, dem Risiko einer Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) ausgesetzt, da Vancomycin die Selektion von VRE begünstigt. (Pelaez 2002; Simon 2004) Die Behandlung von schweren Erkrankungen ausgelöst durch Vancomycin-resistenten Enterokokken ist sehr problematisch, da solche Erreger in der Regel auch Aminopenicillin-resistent sind und häufig außerdem eine Hochresistenz gegenüber Aminoglykosiden und weitere Sekundärresistenzen aufweisen. Aus den genannten Gründen ist der Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ als höchst patientenrelevant einzuordnen.

- Erbrechen

Der Endpunkt „Erbrechen“ als Krankheitssymptom wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA am 05.04.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) für die Auswertung der Studien gefordert. Er stellt ein patientenrelevantes Krankheitssymptom dar.

- Fieber

Die Patienten stehen in der Regel unter einem hohen Leidensdruck, verursacht u. a. durch multiple Durchfälle, Fieber und Schmerzen. Der Endpunkt „Fieber“ als Krankheitssymptom wurde im Rahmen im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA am 05.04.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) für die Auswertung der Studien gefordert.

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse orientierte sich Astellas an der üblichen Vorgehensweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinen Abschlussberichten.

Alle unerwünschten Ereignisse wurden in beiden Studien nach dem „Medical dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA Version: 10.0) kodiert. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte unterteilt nach Organsystemen mit Angabe der Inzidenz für jeweils jeden der beiden Behandlungsarme. Dies entspricht den Anforderungen aus der Leitlinie der EMA zur Testung von antibakteriellen Behandlungen (European Medicines Agency 2010) und der FDA, die eine Einteilung in Organsysteme empfiehlt (Food and Drug Administration 1997).

In der Leitlinie der EMA wird eine Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (UE) von vier bis sechs Wochen nach Therapieende empfohlen. In beiden Fidaxomicin-Studien betrug die Follow-Up-Zeit zur Aufzeichnung von möglichen unerwünschten Ereignissen 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe.

Ein Problem insbesondere bei der nosokomialen CDI ist die Tatsache, dass eine Vielzahl von unerwünschten Ereignissen nicht nur durch die Therapie, sondern ebenfalls durch andere Grunderkrankungen oder vorher durchgeführte Eingriffe und Operationen verursacht werden können. Daher wurden in beiden Studien nur die durch den Arzt als therapiebedingt eingeschätzten UE berichtet.

Studientyp

Für die hier untersuchte Indikation und die zu vergleichenden Interventionen sind randomisierte, verblindete, kontrollierte Studien (RCT) möglich. Es wurden daher ausschließlich Studien mit diesem Design zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Sowohl von der EMA als auch von der FDA existieren keine spezifischen Anforderungen hinsichtlich der Mindeststudiendauer bei CDI. Da jedoch – wie oben unter dem Endpunkt „Rückfall“ beschrieben – eine Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen zur Erfassung von möglichen Rückfällen empfohlen wird (Eyre 2012), sollte die Studiendauer, einschließlich der 10-tägigen Behandlungsdauer, insgesamt mindestens 38 Tage betragen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.10.2012 in MEDLINE[®], Embase[®] und Embase[®] Alert sowie den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zunächst wurde in MEDLINE[®], Embase[®] und Embase[®] Alert eine systematische Suche nach klinischen Studien zu Fidaxomicin bei einer Infektion mit *Clostridium difficile* durchgeführt.

Die Suche in den Datenbanken der Cochrane Collaboration erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen ohne Differenzierung der Indikation. Diese wurde im Rahmen der Studienselektion vorgenommen.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung der Suche.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Durchsucht wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der World Health Organization (WHO). Gemäß den Angaben auf der Website des G-BA steht die Informationsplattform [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) (<http://www.clinicalstudyresults.org>) seit Ende 2011 nicht mehr zur Verfügung. Daher ist gemäß dem G-BA eine Abfrage in dieser nicht mehr erforderlich. Die Suche im Studienregister des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal erfolgte am 28.08.2011 und in dem Register von clinicaltrials.gov am 20.01.2012. Wenn die Suchoberfläche eine weitere Einschränkung auf eine Indikation vorsah, wurde nach Studien für *Clostridium difficile* gesucht. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suchen vorgenommen. Ein Update der Suchen erfolgte am 26.10.2012. Zudem wurde firmenintern nach entsprechenden laufenden Studien recherchiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde aufgrund der prädefinierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgesehen. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diese diskutiert und im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) und der Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011) für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden die folgenden, endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-G gewählt.

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet.

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei

einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat – unabhängig von der Bewertung auf Studienebene - ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ eingeordnet.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde nach folgenden Regeln vorgenommen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009):

Fehlten mehr als 15 % der Auswertungspopulation oder betrug die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 %, wurden die Studien als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Wurden weitere Aspekte, die ein Verzerrungspotenzial für einzelne Zielparameter aufweisen, identifiziert, wurden diese bei der Ergebnisdarstellung zur jeweiligen Studie mitberichtet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und für die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Basis der Angaben in den Studienberichten wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Items 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studien wurde im Anhang dieses Nutzendossiers nach den Vorgaben der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angepassten CONSORT-Version für jede Studie separat ausgefüllt. Alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Bericht werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Durchführung, primäre und sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wird die krankheitsspezifische Therapie in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulationen werden durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Geschlecht) und durch Charakteristika der Therapie (Intervention und Vergleichstherapie) und der Erkrankung (Schweregrad der CDI) beschrieben. Die Studienpopulation in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien werden deskriptiv verglichen. Dabei werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie ebenfalls dokumentiert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst werden die in den Studien verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet

(Operationalisierung des Endpunkts). Die detaillierten Daten inklusive aller Auswertungen werden für jeden einzelnen Endpunkt in gesonderten Kapiteln dieses Nutzendossiers dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, sollten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG erfolgen. Für die statistischen Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte wurden die Ergebnisse aus dem modified intention to treat (mITT) Analysis Set, per protocol (PP) Analysis Set und für die Sicherheitsendpunkte dem Safety Analysis Set verwendet, so wie sie in den Studienberichten und den *Post-hoc*-Subgruppenanalysen beschrieben waren. Die Berechnungen für die Meta-Analysen beruhen auf den Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Patienten.

Die Meta-Analysen wurden unter Verwendung des Review Managers, Version 5.1 (Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011) durchgeführt.

Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (*Random Effects Model* (REM)). Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung der Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effektmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des RR zusammengefasst. Gegebenenfalls wurde die absolute Risikodifferenz als Interpretationshilfe zum RR berechnet. Eine automatische Korrektur um 0,5 bei Vorliegen von Null Ereignissen wird bereits durch die verwendete Software Review Manager vorgenommen und wird auch im Methodenpapier Version 4.0 des IQWiG so vorgeschlagen. Liegen insgesamt geringe Ereignishäufigkeiten vor, wird auf die Berechnung der Peto-Odds-Ratio zurückgegriffen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011)

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Zusätzlich und insbesondere falls keine validierte MCID (*minimal clinical important difference*) vorhanden war, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011)

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie die visuelle Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Falle einer hinreichenden Homogenität) mit dem entsprechenden KI abgetragen wurden.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik. Für die I^2 -Statistik gelten die im Methodenpapier vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) beschriebenen Kategorien mit

folgenden Grenzwerten: wahrscheinlich unbedeutend (0 – 40 %), mittelmäßig (30 – 60 %), substanziell (50 – 90 %) und erheblich (75 – 100 %). Ist die Heterogenität zu groß, werden die Studien nicht zusammengefasst, wobei in der Regel ein p-Wert unter 0,2 als Schwelle interpretiert wird.“

Bewertung von Zusatznutzen und Beleglage

Die Ergebnisse aus dem Vergleich der zu untersuchenden Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie („Zusatznutzen“) wurden in die von der Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011) vorgesehenen Kategorien eingeordnet.

Zusätzlich wurde die Beleglage auf Basis der Vorgaben des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) in die Kategorien Beleg, Hinweis bzw. Anhaltspunkt beurteilt. Lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor, wurde eine Abstufung der Beleglage um jeweils eine Kategorie vorgenommen.

Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage gemäß IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011)

Aussage	Anforderung		
	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥ 2	mehrheitlich hoch	„gleichgerichtet“ ^a
Hinweis	≥ 2	mehrheitlich mäßig	„gleichgerichtet“ ^a
	1	hoch	statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥ 2	mehrheitlich gering	„gleichgerichtet“ ^a
	1	mäßig	statistisch signifikant
^a : Zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text.			

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Auf Endpunktebene wurde in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 für die Endpunkte „Heilung“ (siehe Tabelle 4-26) und „Rückfall“ (siehe Tabelle 4-30) jeweils eine Sensitivitätsanalyse mit modifizierten Endpunktdefinitionen durchgeführt. Abweichend von den weiter ausgelegten Definitionen der nicht-modifizierten Endpunkte, welche für den Endpunkt „Heilung“ der Tabelle 4-23 und für den Endpunkt „Rückfall“ der Tabelle 4-27 entnommen werden können, wurden in den Sensitivitätsanalysen für die modifizierten Endpunkte die folgenden, enger ausgelegten Definitionen verwendet:

- **Modifizierter Endpunkt „Heilung“:** Patienten die die Anforderungen bezüglich drei oder weniger Stuhlgänge an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während und bis zum Ende der Therapiephase nicht erfüllten, wurden als nicht geheilt eingestuft, unabhängig von allen anderen vorhandenen Daten.
- **Modifizierter Endpunkt „Rückfall“:** Stuft der Untersucher einen Patienten als „rückfällig“ ein, obwohl der Toxintest negativ ausfällt, wurde der Patient nicht als „Rückfall“ gewertet. Außerdem wurden alle Patienten, die während der Nachbeobachtungsphase (*Follow-up-Periode*) (vor Studientag 36) die Studie abbrachen, ebenfalls als „Rückfälle“ eingestuft.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die bereits oben eingeführte primäre Analyse wurde zusätzlich um Subgruppenanalysen erweitert, um zu prüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt. Die herangezogenen Datenquellen für die Subgruppenanalysen bestanden aus den entsprechenden Studienberichten und *post-hoc*-Analysen. Für die Subgruppenanalyse wurden sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitsendpunkte hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren untersucht.

In den beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 wurden für die Wirksamkeitsendpunkte „Gesamtheilung“, „Heilung“ und „Rückfall“ folgende Subgruppen prä-definiert:

- Alter (16–39, 40–64, 65–74, ≥ 75)
- Geschlecht
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (mild/moderat/schwer)
- Ethnizität
- Vorheriges Auftreten einer CDI innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt
- Herkunftsland
- Therapie mit Antibiotika innerhalb der letzten 24 Stunden vor Studienbeginn
- Vorbeschriebenes Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn
- Systemische antibakterielle Begleittherapie

- Behandlungsort (ambulant/stationär)
- Pathogenität des Erregerstamms der CDI (d. h. BI/NAP1-Stamm oder kein BI/NAP1-Stamm)

Weiterhin waren für die Sicherheitsendpunkte folgende Subgruppen prä-definiert:

- Alter (< 65 , ≥ 65)
- Geschlecht
- Ethnizität

Das prä-definierte Subgruppenmerkmal „Alter“ wurde im vorliegenden Nutzendossier für die Wirksamkeitsendpunkte hinsichtlich der Altersgrenzen angepasst. So wurden die Altersgrenzen in Analogie zu den Werten bei den Sicherheitsendpunkten auf < 65 und ≥ 65 festgelegt.

In Form einer *post-hoc*-Analyse erfolgte die Schweregradeinteilung der *Clostridium-difficile*-Infektion nach den Kriterien der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), welche auch der entsprechenden Leitlinie entnommen werden können. (Bauer 2009). Die Schweregradeinteilung der *Clostridium-difficile*-Infektion nach den ESCMID-Kriterien ist sinnvoll, weil die ESCMID-Leitlinie im Vergleich zu den übrigen Leitlinien, welche im Rahmen der Recherchen für die Bestimmung der zugehörigen Vergleichstherapie im Modul 3 identifiziert wurden, den höchsten Evidenzgrad besitzt. Zudem handelt es sich bei dieser um die einzige Leitlinie aus dem übergeordneten europäischen Raum, an deren Ausarbeitung auch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) beteiligt war. Somit ist die ESCMID-Leitlinie entsprechend auch für Deutschland gültig.

Gemäß den ESCMID-Kriterien muss für die Diagnose einer schweren CDI mindestens eines der folgenden 14 Kriterien gegeben sein (Bauer 2009):

- Fieber (Körperkerntemperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$)
- Schüttelfrost mit anschließendem Anstieg der Körpertemperatur
- Hämodynamische Instabilität mit den klinischen Zeichen eines septischen Schocks
- Peritonitiszeichen, welche verminderte Darmgeräusche, einen abdominalen Druckschmerz, einen Loslassschmerz und eine abdominale Abwehrspannung umfassen.
- Ileuszeichen, welche mit Erbrechen und einer fehlenden Stuhlpassage einhergehen.
- ausgeprägte Leukozytose von $> 15 \times 10^9/\text{l}$

- ausgeprägte Linksverschiebung im Blutbild (Neutrophilie von > 20 % der Gesamtleukozytenzahl)
- Anstieg des Serumkreatinins (> 50 % des Ausgangswerts)
- erhöhte Serumlaktatwerte
- Vorliegen einer endoskopisch gesicherten pseudomembranösen Kolitis
- Distension des Dickdarms
- mittels bildgebender Verfahren gesicherte Darmwandverdickung des Kolons
- mittels bildgebender Verfahren gesicherte streifige Fettinfiltration um das Kolon herum
- mittels bildgebender Verfahren gesicherter Aszites, welcher nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann.

Eine CDI, welche keine der oben genannten 14 Kriterien erfüllt, kann gemäß ESCMID dennoch als schwer eingestuft werden, wenn der Patient 65 Jahre alt ist, eine schwerwiegende Begleiterkrankung hat oder auf die Intensivstation verlegt werden muss. (Bauer 2009)

Die Analyse der prädefinierten Subgruppen erfolgte unter Berücksichtigung der absoluten Subgruppengröße sowie der Patientenzahlen auf die Ausprägungen der Subgruppenmerkmale. Beispielsweise wurde auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet, wenn sich z. B. die Patientenzahlen mit den jeweiligen Ausprägungen eines Subgruppenmerkmals stark unterschieden (z. B. „Ethnizität“, „Herkunftsland“ und „vorbeschriebenes Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn“). In anderen Fällen wurden die Subgruppen zwar berichtet, aber eine Abschwächung der Aussagekraft vorgenommen, wenn die absolute Zahl der einer Subgruppe zugehörigen Patienten zu klein war, um sinnvolle Ergebnisse erwarten zu können (Analysen auf der 2. Subgruppenebene).

Auf eine Darstellung des Endpunkts „Gesamtheilung“ wurde im Folgenden verzichtet, da es sich um einen kombinierten Endpunkt aus „Heilung“ und „Rückfall“ handelt. Die Ergebnisse dieser Endpunkte werden im Folgenden separat berichtet.

Tabelle 4-5 liefert eine genaue Übersicht über die *a priori* definierten Subgruppen und prä-spezifizierten Ergebnisparameter der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004.

Tabelle 4-5: Übersicht der *a priori* definierten Subgruppen und Kategorien nach Ergebnisparameter auf Studienpopulationsebene in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004

	Subgruppenkategorien	
	Heilung, Rückfall und Gesamtheilung	Sicherheitsparameter
Alter:	16-39 Jahre 40-64 Jahre 65-74 Jahre ≥ 75 Jahre	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht:	weiblich männlich	weiblich männlich
Ethnizität:	Weiß Schwarz Asiatisch Amerik. Ureinwohner	Weiß Nicht-Weiß Schwarz Amerik. Ureinwohner Asiatisch
Vorheriges Auftreten einer CDI innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt:	Nein Ja	Nicht beurteilt.
Herkunftsland:	101.1.C.003 Kanada USA	101.1.C.004 Belgien Kanada Deutschland Spanien Frankreich Großbritannien Italien Schweden USA
Schweregrad der Erkrankung:	Mild Moderat Schwer	Nicht beurteilt.
Therapie mit Antibiotika zur Behandlung der CDI innerhalb der letzten 24 Stunden vor Studienbeginn:	1 Dosis 2 Dosen 3 Dosen ≥ 4 Dosen Keine	Nicht beurteilt.
Vorbeschriebenes Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn:	Ja Nein	Nicht beurteilt.
Systemische antibakterielle Begleittherapie:	Ja Nein	Nicht beurteilt.
Behandlungsort:	Stationär Ambulant	Nicht beurteilt.
Pathogenität des Erregerstamms der CDI:	BI Nicht-BI	Nicht beurteilt.

Im vorliegenden Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen bei Vorliegen von Interaktionen sowohl für die Wirksamkeits- als auch für Sicherheitsendpunkte auf Basis folgender Subgruppen dargestellt:

- Alter (< 65 , ≥ 65)
- Geschlecht
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn gemäß der ESCMID-Kriterien (schwer/ nicht schwer)
- Vorheriges Auftreten einer CDI innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt
- Therapie mit Antibiotika innerhalb der letzten 24 Stunden vor Studienbeginn
- Systemische antibakterielle Begleittherapie
- Behandlungsort (ambulant/stationär)
- Pathogenität des Erregerstamms der CDI (d. h. BI/NAP1-Stamm oder kein BI/NAP1-Stamm)

Die Subgruppenanalysen auf Studienpopulationsebene wurden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Heilung
- Rückfall
- Erbrechen
- Fieber
- Ungeformte Stuhlgänge
- Vancomycin-resistente Enterokokken
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Mortalität

Für die Analyse des zu bewertenden Arzneimittels wurden neben den prä-spezifizierten Endpunkten zusätzlich die patientenrelevanten Endpunkte „Vancomycin-resistente Enterokokken“, „Erbrechen“, „Fieber“ und Anzahl der „ungeformten Stuhlgänge“ auch in einer Subgruppenanalyse bewertet. Dabei wurden die Endpunkte „Erbrechen“ und „Fieber“ im Rahmen der Sicherheitsendpunkte ausgewertet. Tabelle 4-6 liefert eine systematische Übersicht hinsichtlich der untersuchten Subgruppen und Ergebnisparameter für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004.

Tabelle 4-6: Übersicht der untersuchten Subgruppen und Kategorien nach Ergebnisparameter auf Studienpopulationsebene in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004

	Subgruppenkategorien	
	Studie 101.1.C.003: Heilung, Rückfall, Vancomycin-resistente Enterokokken, Anzahl der ungeformten Stuhlgänge Studie 101.1.C.004: Heilung, Rückfall, Anzahl der ungeformten Stuhlgänge	Sicherheitsparameter
Alter:	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht:	Weiblich Männlich	Weiblich Männlich
Krankheitsschwere (gemäß ESCMID Kriterien)	Schwer Nicht schwer	Schwer Nicht schwer
Vorheriges Auftreten einer CDI innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt:	Ja Nein	Ja Nein.
Therapie mit Antibiotika zur Behandlung der CDI innerhalb der letzten 24 Stunden vor Studienbeginn:	Ja Nein	Ja Nein
Vorbeschriebenes Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn:	Ja Nein	Ja Nein
Systemische antibakterielle Begleittherapie:	Ja Nein	Ja Nein
Behandlungsort:	Stationär Ambulant	Stationär Ambulant
Pathogenität des Erregerstamms der CDI:	BI Kein-BI	BI Kein-BI

In den beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 wurde jeweils Fidaxomicin der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin gegenübergestellt. Gemäß den Leitlinienempfehlungen, welche im Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers aufgearbeitet wurden, soll Metronidazol zur Therapie der leichten und mittelschweren CDI-Fälle und Vancomycin nur zur Behandlung der schweren und rekurrenten CDI-Fälle eingesetzt werden. Somit ist es also primär nur möglich, aus den Analysen der beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 und

101.1.C.004 einen Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin nach den Vorgaben der Verfahrensordnung für die schweren und rekurrenten CDI-Fälle abzuleiten, da diese beiden Subpopulationen in der klinischen Praxis gemäß den Leitlinienempfehlungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin behandelt werden sollen. Daher wurden im Folgenden, neben den Subgruppenanalysen auf Studienpopulationsebene, zusätzliche Subgruppenanalysen für die Subpopulationen der schweren und rekurrenten CDI-Fälle durchgeführt.

Die Abbildung 1 fasst die untersuchten Subgruppen und Endpunkte auf Studienpopulations- und Subpopulationsebene für die beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 nochmals grafisch zusammen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

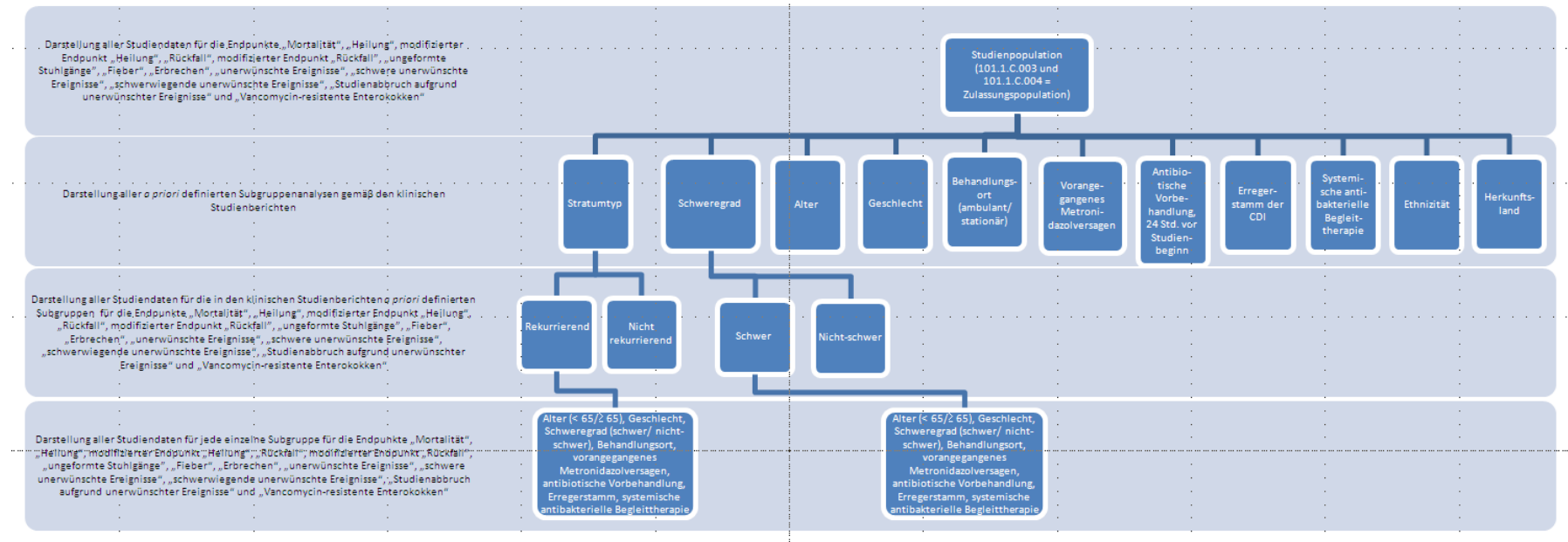


Abbildung 1: Übersicht der Subgruppenanalysen und Endpunkte auf Studienpopulations- und Subpopulationsebene

Die statistische Auswertung der Interaktionen wurde mittels der Statistik-Software Review Manager, Version 5.1, durchgeführt (Deeks 2010). Heterogenitäts- bzw. Homogenitätstest dienten als statistisches Testinstrument, um mögliche Interaktionen auf Subgruppenebene nachzuweisen. Im Folgenden wird das statistische Verfahren des Heterogenitäts- bzw. Homogenitätstest näher erläutert. Hierzu werden in einem ersten Schritt die notwendigen Bezeichnungen eingeführt:

- $\hat{\theta}$: Gesamter Effektschätzer
- $\hat{\theta}_i$: Effektschätzer für Subgruppe i
- $SE\{\hat{\theta}_i\}$: Standardfehler des Effektschätzers $\hat{\theta}_i$
- w_i : Gewichtungsfaktor der Subgruppe i
- Q : Teststatistik zur Heterogenität $Q = \sum w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$
- $\hat{\theta} = \frac{\sum w_i \hat{\theta}_i}{\sum w_i}$ mit $w_i = \frac{1}{(SE\{\hat{\theta}_i\})^2}$

Der Effektschätzer kann sowohl mit einer *Fixed Effect*- wie auch mit einer *Random Effects*-Meta-Analyse berechnet werden. Im *Random Effects Model* (das im vorliegenden Nutzendossier angewendet wurde) sind die Annahmen wie folgt definiert:

- $\theta_i \sim N(\theta, \tau^2)$
- $\hat{\tau}^2 = \max\left\{\frac{Q - (k-1)}{\sum w_i - \frac{(\sum w_i)^2}{\sum w_i}}, 0\right\}$ mit $Q = \sum w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$

Pro Studie erhält jeder Effektschätzer einen Gewichtungsfaktor

$$w'_i = \frac{1}{(SE\{\hat{\theta}_i\})^2 + \hat{\tau}^2}$$

Der zusammenfassende Schätzer zur Effektgröße im *Random Effects Model* errechnet sich durch

$$\hat{\theta}_{DL} = \frac{\sum w'_i \hat{\theta}_i}{\sum w'_i}$$

Die statistische Untersuchung von Subgruppenunterschieden wird mit einem statistischen Test vorgenommen, der einer Chi-quadrat Verteilung folgt mit $S - 1$ Freiheitsgraden, wobei S

die Anzahl der untersuchten Subgruppen S darstellt. Die Teststatistik Q_{int} ist für den Interaktionstest gegeben durch

$$Q_{int} = \sum_i w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{DL})^2$$

Das I^2 für einen Unterschied über Subgruppen hinweg wird folgendermaßen berechnet:

$$I^2 = \max \left\{ 100 \% \times \frac{Q_{int} - (S - 1)}{Q_{int}}, 0 \right\}$$

Dieser Wert gibt das Ausmaß der Inkonsistenz über die Subgruppenergebnisse hinweg an und wird als Annäherung an den Anteil an der totalen Variation in den Subgruppenschätzern interpretiert, der sich aus der genuinen Variation über die Subgruppen hinweg ergibt und nicht aus einem Stichprobenfehler (*sampling error*). (Deeks 2010)

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als Beleg auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von $\leq 0,05$ vorlag und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert $\leq 0,2$ vorlag. Im Dossier wurden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle Subgruppen berichtet. Bei Vorliegen einer Interaktion wurden im Dossier die entsprechenden Subgruppenergebnisse für die Populationen, für welche mindestens ein Hinweis auf oder aber ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vorlag, dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da valide, direkte Vergleichsstudien zwischen Fidaxomicin (Difclir[®]) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin vorliegen, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung [Zitat]	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
OPT-80 Phase 2A (ClinicalTrials.gov 2005, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2005, World Health Organization (WHO) 2012a)	ja	abgeschlossen	52 Tage	Fidaxomicin
101.1.C.003 (ClinicalTrials.gov 2011a, Louie 2011, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a, World Health Organization (WHO) 2012b)	ja	abgeschlossen	40 Tage	Fidaxomicin, Vancomycin,
101.1.C.004 (ClinicalTrials.gov 2011b, Cornely 2012b, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b, World Health Organization (WHO) 2012c)	ja	abgeschlossen	40 Tage	Fidaxomicin, Vancomycin,
OPT-80-302 (DEFLECT-1) (ClinicalTrials.gov 2012b, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2012a, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2012b, World Health Organization (WHO) 2012e)	nein	laufend	60 Tage	Fidaxomicin, Placebo
FID-EC-0001 (FREEDOM) (Astellas Pharma Europe 2012b, World Health Organization (WHO) 2012f)	nein	laufend	40 Tage	Fidaxomicin, Vancomycin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand vom 18.10.2012.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung [Zitat]	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
OPT-80 Phase 2A (ClinicalTrials.gov 2005, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2005, World Health Organization (WHO) 2012a)	Kein geeigneter Vergleichsarm vorhanden.
OPT-80-302 (DEFLECT-1) (ClinicalTrials.gov 2012b, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2012a, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2012b, World Health Organization (WHO) 2012e)	Laufende Studie ohne Interimsanalyse
FID-EC-0001 (FREEDOM) (Astellas Pharma Europe 2012b, World Health Organization (WHO) 2012f)	Laufende Studie ohne Interimsanalyse

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

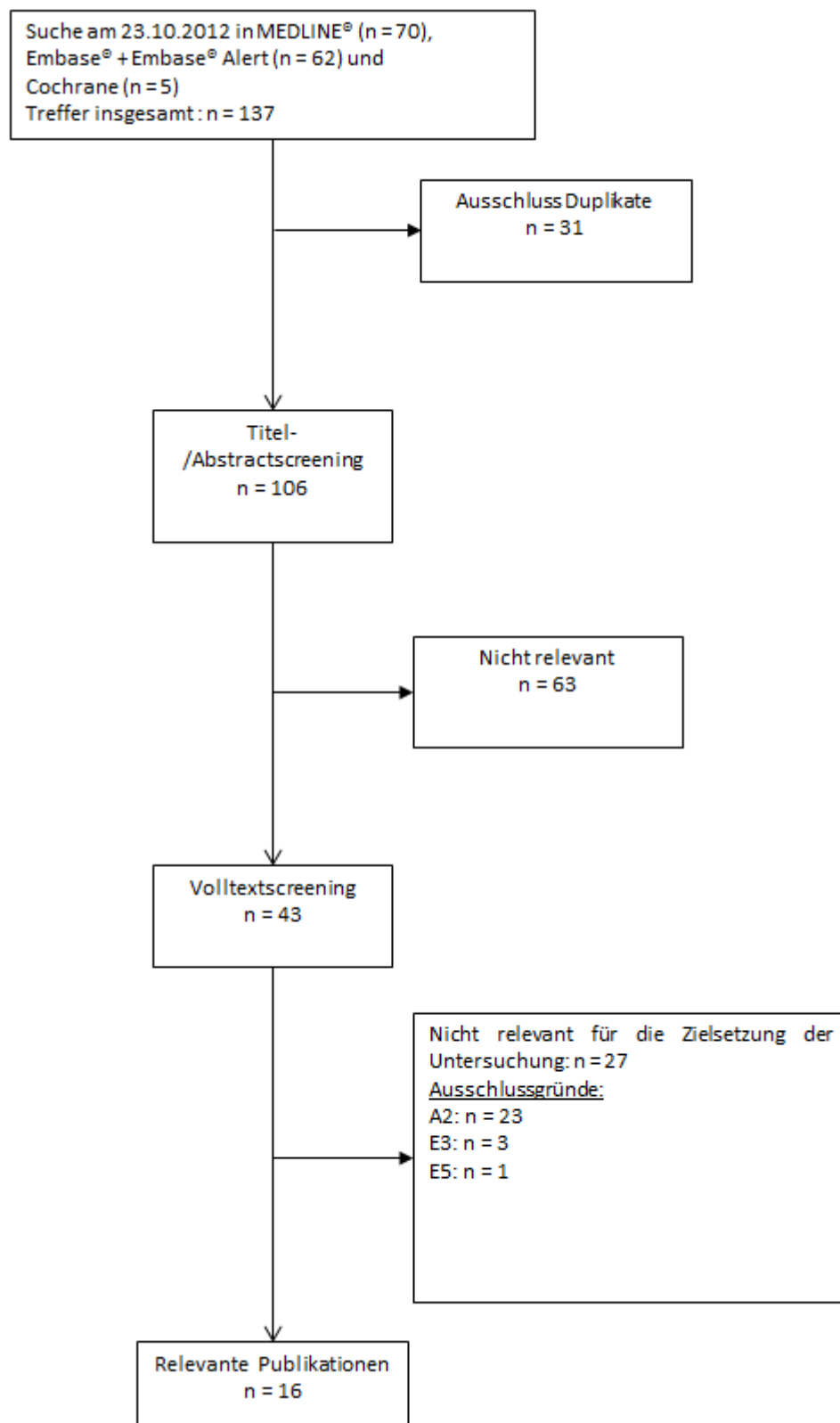


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 43 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Davon stellten sich nach dem Volltextscreening 27 Publikationen als nicht relevant heraus, sodass letztlich über die bibliografische Literaturrecherche 16 relevante Publikationen identifiziert werden konnten. Die Zuordnung der relevanten Publikationen zu den beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 bzw. 101.1.C.004 wird im Folgenden dargestellt:

Studie 101.1.C.003

Studienbericht: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with Clostridium difficile-Associated Diarrhea. (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a)

Publikationen (alphabetisch geordnet):

- Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, Fawley WN, Kuijper EJ, Gorbach SL. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of Clostridium difficile infection if measured on day of diagnosis. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:149-53. (Bauer 2012)
- Bauer, M.P.; Miller, M.; Gerding, D.N.; Kuijper, E.J.; Gorbach, S.L. Renal failure, fever, and leukocytosis all predict treatment failure in Clostridium difficile infection (CDI), but renal failure is the only predictor of recurrent CDI. Clinical Microbiology and Infection 2011, 17, A2-A3. (Bauer 2011)
- Cornely OA, Miller M, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Clinical outcomes for cancer patients with Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2012, 18, 672. (Cornely 2012c)
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, Esposito R, Louie TJ, Stoesser NE, Young BC, Angus BJ, Gorbach SL, Peto TE; Study 003/004 Teams. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:93-103. (Crook 2012b)
- Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent Clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:104-9. (Figueroa 2012)
- Gerding D, Crook D, Miller M, Louie T, Cornely O, Peto T, Gorbach, S. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with Clostridium difficile infection treated with fidaxomicin or vancomycin. Journal of the American Geriatrics Society 2012, 60, S144-S145. (Gerding 2012)

- Golan Y, Louie T, Weiss K, Mullane K, Kean Y, Lentnek A, Gorbach S, Miller M. Clostridium difficile recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. Clinical Microbiology and Infection 2011, 17, -S577. (Golan 2011a)
- Golan Y, Louie TJ, Miller M, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Robinson JM, Sears PS, Shue YK, Gorbach SL. Risk of recurrence and time to recurrence following treatment of Clostridium difficile infection: Patient characteristics and the differential effect of fidaxomicin vs. vancomycin. Gastroenterology 2011, 140, (5), S360-S361. (Golan 2011c)
- Golan Y, Mullane K, Louie T, Miller M, Weiss K, Lentnek A, Kean Y, Shue YK, Gorbach S. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2011, 17, S100-S101. (Golan 2011b)
- Louie T, Golan Y, Mullane K, Miller M, Crook D, Lentnek A, Kean Y, Gorbach S. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2012, 18, 671-672. (Louie 2012b)
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM *et al.* Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile infection. The New England Journal of Medicine 2011;364:422-31. (Louie 2011)
- Miller MA, Kuijper EJ, Gerding DN, Gorbach S. Three simple ESCMID severity criteria predict poor cure rate and slower resolution of diarrhea in Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2010, 16, S717-S718. (Miller 2010)
- Mullane K, Golan Y, Crook D, Cornely O, Miller M, Louie T, Gorbach S. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with Clostridium difficile infection. Journal of Hospital Medicine 2012, 7, S58-S59. (Mullane 2012)
- Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and Candida species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:121-6. (Nerandzic 2012)
- Weiss K, Louie T, Miller M, Mullane K, Crook D, Esposito R, Gorbach S. Effect of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists (H2ra) on response to therapy with fidaxomicin or vancomycin in hospitalized patients with Clostridium difficile infection 2011 acg presidential poster. American Journal of Gastroenterology 2011, 106, -S403. (Weiss 2011)

Studie 101.1.C.004

Studienbericht: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)

Publikationen (alphabetisch geordnet):

- Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, Fawley WN, Kuijper EJ, Gorbach SL. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:149-53. (Bauer 2012)
- Bauer MP, Miller M, Gerding DN, Kuijper EJ, Gorbach SL. Renal failure, fever, and leukocytosis all predict treatment failure in *Clostridium difficile* infection (CDI), but renal failure is the only predictor of recurrent CDI. *Clinical Microbiology and Infection* 2011, 17, A2-A3. (Bauer 2011)
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2012 Apr;12(4):281-9. (Cornely 2012b)
- Cornely OA, Miller M, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2012, 18, 672. (Cornely 2012c)
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, Esposito R, Louie TJ, Stoesser NE, Young BC, Angus BJ, Gorbach SL, Peto TE; Study 003/004 Teams. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:93-103. (Crook 2012b)
- Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:104-9. (Figueroa 2012)
- Gerding D, Crook D, Miller M, Louie T, Cornely O, Peto T, Gorbach S. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection treated with fidaxomicin or vancomycin. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012, 60, S144-S145. (Gerding 2012)

- Golan Y, Louie T, Weiss K, Mullane K, Kean Y, Lentnek A, Gorbach S, Miller M. Clostridium difficile recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. Clinical Microbiology and Infection 2011, 17, -S577. (Golan 2011a)
- Golan Y, Mullane K, Louie T, Miller M, Weiss K, Lentnek A, Kean Y, Shue YK, Gorbach S. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2011, 17, S100-S101. (Golan 2011b)
- Louie T, Golan Y, Mullane K, Miller M, Crook D, Lentnek A, Kean Y, Gorbach S. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2012, 18, 671-672. (Louie 2012b)
- Mullane K, Golan Y, Crook D, Cornely O, Miller M, Louie T, Gorbach S. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with Clostridium difficile infection. Journal of Hospital Medicine 2012, 7, S58-S59. (Mullane 2012)
- Weiss K, Louie T, Miller M, Mullane K, Crook D, Esposito R, Gorbach S. Effect of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists (H2ra) on response to therapy with fidaxomicin or vancomycin in hospitalized patients with Clostridium difficile infection 2011 acg presidential poster. American Journal of Gastroenterology 2011, 106, -S403. (Weiss 2011)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Fidaxomicin vs. Vancomycin for the treatment of <i>Clostridium-difficile</i> -associated diarrhea (CDAD) (101.1.C.003)	clinicaltrials.gov: NCT00314951 [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00314951?term=fidaxomicin+OR+OPT-80+OR+PAR-101&phase=123&rank=2] (ClinicalTrials.gov 2011a) ICTRP Search Portal: [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00314951] (World Health Organization (WHO) 2012b)	ja	ja
PAR-101 / OPT-80 vs. Vancomycin for the treatment of <i>Clostridium-difficile</i> -associated diarrhea (CDAD) (101.1.C.004)	clinicaltrials.gov: NCT00468728 [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00468728?term=fidaxomicin+OR+OPT-80+OR+PAR-101&phase=123&rank=1] (ClinicalTrials.gov 2011b) ICTRP Search Portal: [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00468728] (World Health Organization (WHO) 2012c)	ja	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = Bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserter Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
101.1.C.003	ja	ja	nein	ja (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a)	ja (ClinicalTrials.gov 2011a, World Health Organization (WHO) 2012b)	ja (Louie 2011)
101.1.C.004	ja	ja	nein	ja (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)	ja (ClinicalTrials.gov 2011b, World Health Organization (WHO) 2012c)	ja (Cornely 2012b)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
101.1.C.003	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase 3, 2-armig, <i>non-inferiority</i>	Jugendliche und Erwachsene im Alter von mindestens 16 Jahren mit CDI	Fidaxomicin (n = 302) Vancomycin (n = 323)	Behandlung: 10 Tage Nachbeobachtung: 28 Tage ± 2 Tage	23 Zentren in Kanada und 79 Zentren in den USA. 5/2006 – 8/2008	Primärer Endpunkt: • Heilung Sekundäre Endpunkte: • Mortalität • Rückfall • Ungeformte Stuhlgänge • Vancomycin-resistente Enterokokken • Erbrechen • Fieber • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
101.1.C.004	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase 3, 2-armig, <i>non-inferiority</i>	Jugendliche und Erwachsene im Alter von mindestens 16 Jahren mit CDI	Fidaxomicin (n = 270) Vancomycin (n = 265)	Behandlung: 10 Tage Nachbeobachtung: 28 Tage ± 2 Tage	11 Zentren in Kanada, 30 Zentren in den USA und 45 Zentren in Europa 4/2007 - 12/2009	Primärer Endpunkt: • Heilung Sekundäre Endpunkte: • Mortalität • Rückfall • Ungeformte Stuhlgänge • Erbrechen • Fieber • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fidaxomicin	Vancomycin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
101.1.C.003	200 mg, bid + Placebo, bid	125 mg, qid	Andere Medikamente, die einen potenziellen Nutzen bei der Behandlung einer CDI aufweisen, (wie z. B. Rifaximin) durften vor und während der Studie nicht eingenommen werden. Falls es der Studienarzt aufgrund des klinischen Zustands des Studienpatienten für notwendig erachtete, eine Therapie mit Metronidazol und/oder Vancomycin einzuleiten, bevor das Ergebnis der Stuhluntersuchung auf das <i>Clostridium-difficile</i> -Toxin vorlag, war die Studienteilnahme dennoch möglich, wenn der Studienpatient nur maximal vier Einzeldosen bei einer gesamten Therapiezeit von maximal 24 Stunden erhalten hat.
101.1.C.004	200 mg, bid + Placebo, bid	125 mg, qid	Andere Medikamente, die einen potenziellen Nutzen bei der Behandlung einer CDI aufweisen, (wie z. B. Rifaximin) durften vor und während der Studie nicht eingenommen werden. Falls es der Studienarzt aufgrund des klinischen Zustands des Studienpatienten für notwendig erachtete, eine Therapie mit Metronidazol und/oder Vancomycin einzuleiten, bevor das Ergebnis der Stuhluntersuchung auf das <i>Clostridium-difficile</i> -Toxin vorlag, war die Studienteilnahme dennoch möglich, wenn der Studienpatient nur maximal vier Einzeldosen bei einer gesamten Therapiezeit von maximal 24 Stunden erhalten hat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	BMI Mittelwert (SD)	Schweregrad ^a (nicht schwer/ schwer) (%)	Rückfall ^b (nicht rekurrent/ rekurrent) (%)	Ambulant/ stationär (%)	Anzahl Stuhlgänge ^c Mittelwert (SD)
101.1.C.003								
Vancomycin	309	62,9 (16,9)	54,7/45,3	27,3 (7,4)	73,1/26,9	82,5/17,5	39,5/60,5	8,3 (5,4)
Fidaxomicin	287	60,3 (16,9)	57,1/42,9	27,9 (8,1)	74,9/25,1	83,3/16,7	41,8/58,2	8,1 (4,2)
101.1.C.004								
Vancomycin	257	62,5 (18,4)	63,0/37,0	25,7 (6,3)	76,3/23,7	86,0/14,0	32,7/67,3	7,5 (4,3)
Fidaxomicin	252	64,3 (17,9)	58,7/41,3	25,5 (6,3)	75,0/25,0	84,1/15,9	31,0/69,0	7,5 (4,4)
a: Der Schweregrad der <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion wurde anhand der ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)-Kriterien bestimmt. b: Ein Rückfall liegt vor, wenn eine <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt aufgetreten ist. c: 24 Stunden vor Beginn der CDI-Therapie d: Vorheriger Gebrauch von CDI-Antibiotika n. b.: Nicht berichtet w / m : weiblich / männlich SD: Standardabweichung Mit Ausnahme der Analysepopulation BI-Stamm / kein BI-Stamm – hier konnten nicht alle Patienten eindeutig einem der beiden Merkmale zugeordnet werden - beziehen sich alle Angaben auf die Analyse des mITT-Analysis Sets.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	CDI-Antibiotika ^d n (%)	Metronidazol- Versagen n (%)	BI-Stamm/kein BI-Stamm (%)
101.1.C.003				
Vancomycin	309	139 (45,0)	17 (5,5)	38,6/61,4
Fidaxomicin	287	128 (44,6)	13 (4,5)	37,5/62,5
101.1.C.004				
Vancomycin	257	220 (85,6)	8 (3,1)	31,7/68,3
Fidaxomicin	252	225 (89,3)	12 (4,8)	33,2/66,8
a: Der Schweregrad der <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion wurde anhand der ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)-Kriterien bestimmt. b: Ein Rückfall liegt vor, wenn eine <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt aufgetreten ist. c: 24 Stunden vor Beginn der CDI-Therapie d: Vorheriger Gebrauch von CDI-Antibiotika n. b.: Nicht berichtet w / m : weiblich / männlich SD: Standardabweichung Mit Ausnahme der Analysepopulation BI-Stamm / kein BI-Stamm – hier konnten nicht alle Patienten eindeutig einem der beiden Merkmale zugeordnet werden - beziehen sich alle Angaben auf die Analyse des mITT-Analysis Sets.				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der analysierten Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bezeichnung	„Heilung“	„Rückfall“
101.1.C.003 101.1.C.004	mITT	Die mITT-Population für „Heilung“ umfasste die Studienteilnehmer, bei denen die Diagnose einer CDI über einen positiven <i>Clostridium-difficile</i>-Toxinbefund bestätigt wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dabei wurde das Vorliegen einer CDI über folgende zwei Faktoren, welche beide gleichzeitig gegeben sein mussten, definiert: • Diarrhö, im Sinne einer Veränderung der Stuhlgewohnheiten mit > 3 ungeformten Stuhlgängen in den letzten 24 Stunden vor der Randomisierung und • Nachweis des <i>Clostridium-difficile</i>-Toxins A oder B innerhalb der letzten 48 Stunden vor der Randomisierung.	Die mITT-Population für „Rückfälle“ umfasste die Studienteilnehmer aus der mITT-Population für Heilung, die am Behandlungsende als geheilt eingestuft wurden und danach einen Rückfall hatten.
	PP	Die PP-Population für „Heilung“ bestand aus der Gruppe der Studienteilnehmer in der mITT-Population, welche die folgenden Kriterien erfüllten: • Vorliegen einer CDI gemäß der oben aufgeführten Definition • alle Einschlusskriterien erfüllten und auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf (außer vom Sponsor zugelassene und dokumentierte Ausnahmen) und die • um die Wirksamkeit der Studienmedikamente hinsichtlich eines Therapieversagens oder einer Heilung adäquat zu beurteilen, wurden bezüglich eines Therapieversagens nur die Studienpatienten ausgewertet, welche mindestens über drei vollständige Tage die Studienmedikamente eingenommen hatten, das einer Einnahme von 6 Einzeldosen Fidaxomicin bzw. 12 Einzeldosen Vancomycin entspricht. Bezüglich der Heilung wurden nur die Studienpatienten ausgewertet, welche mindestens über acht vollständige Tage die Studienmedikamente eingenommen hatten, das einer Einnahme von 16 Einzeldosen Fidaxomicin bzw. 32 Einzeldosen Vancomycin gleichkommt. • eine klinische Untersuchung am Behandlungsende erhalten hatten. • keine signifikanten Verletzungen des Studienprotokolls aufwiesen. Diese beinhalteten:	Die PP-Population für „Rückfälle“ bestand aus der Gruppe der Studienteilnehmer in der PP-Population für „Heilung“, die • am Behandlungsende als geheilt eingestuft wurden. • länger als 25 Tage nach der Behandlung auf Rückfälle hin nachbeobachtet wurden und kein Rückfall aufwies, oder ≤ 30 Tage nach dem Behandlungsende ein Rückfall aufwies. • keine Begleitmedikation zur Behandlung der CDI oder andere Medikamente eingenommen haben, welche die Wirksamkeitsbeurteilung der Studienmedikamente beeinflussen konnten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	• den Einsatz einer Begleitmedikation zur Behandlung der CDI oder anderer Medikamente, welche die Wirksamkeitsbeurteilung der Studienmedikamente beeinflussen konnten. • andere signifikante Protokollverletzungen, welche im Rahmen einer verblindeten Bewertung beurteilt wurden, bevor es zur Entblindung der Studie gekommen ist.
<i>Safety</i>	Die <i>Safety</i> -Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und danach mindestens einmal auf Sicherheitsparameter untersucht wurden.
mITT = Modified intention to treat; PP = Per Protocol	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Insgesamt wurden zwei klinische Studien der Phase-3 mit der Indikation *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö in die Auswertung einbezogen. Beides sind doppelblinde und parallel durchgeführte RCT, die aktiv kontrolliert wurden. Die Diagnose CDI musste immer durch einen positiven Toxinnachweis innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung bestätigt werden. In beiden Studien war eine begleitende medikamentöse Therapie mit Medikamenten, die auch zur Behandlung einer CDI eingesetzt werden (wie z. B. Metronidazol, Rifaximin), per Studienprotokoll untersagt. Fidaxomicin wurde in allen Studien zweimal täglich als 200 mg Tablette verabreicht, wohingegen in der Vergleichsgruppe Vancomycin in einer Dosierung von 125 mg viermal täglich gegeben wurde. Die Behandlungszeit betrug in beiden Studien 10 Tage mit einer anschließenden Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen (± 2 Tage).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
101.1.C.003	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 wurden die Randomisierungssequenzen adäquat erzeugt, die Verteilung auf die Gruppen sowie der Verlauf der Studien waren für Patienten und Untersucher adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die auf ein Verzerrungspotenzial hinweisen, wurden ebenfalls nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher mit „niedrig“ bewertet, da sie die geforderten Kriterien für eine Minimierung des Verzerrungsrisikos erfüllen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Wirksamkeitsendpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Heilung	Rückfall	Lebensqualität	Anzahl der ungeformten Stuhlgänge	Vancomycin-resistente Enterokokken
101.1.C.003	ja	ja	nein	ja	ja
101.1.C.004	ja	ja	nein	ja	nein

Tabelle 4-18: Matrix der Sicherheitsendpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fieber	Erbrechen	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Schwere unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
101.1.C.003	ja	ja	ja	ja	ja
101.1.C.004	ja	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-19: Matrix der Sicherheitsendpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung von Tabelle 4-18)

Studie	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Mortalität
101.1.C.003	ja	ja
101.1.C.004	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT**4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ – RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Es wurden alle Todesfälle in die Auswertung mit einbezogen, die während der Therapie- bzw. Follow-up-Phase eintraten.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „Mortalität“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Mortalität					
101.1.C.003	300	16 (5,3)	323	21 (6,5)	0,82 [0,44; 1,54]
101.1.C.004	264	20 (7,6)	260	17 (6,5)	1,16 [0,62; 2,16]
Meta-Analyse					0,98 [0,63; 1,52] p = 0,92
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

In der Studie 101.1.C.003 starben unter einer Fidaxomicin-Therapie 5,3 % der Patienten, wohingegen 6,5 % der Patienten verstarben, die Vancomycin verabreicht bekamen. In der zweiten Studie lag die Sterberate im Vancomycin-Arm mit 6,5 % gegenüber Fidaxomicin mit 7,6 % leicht niedriger.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

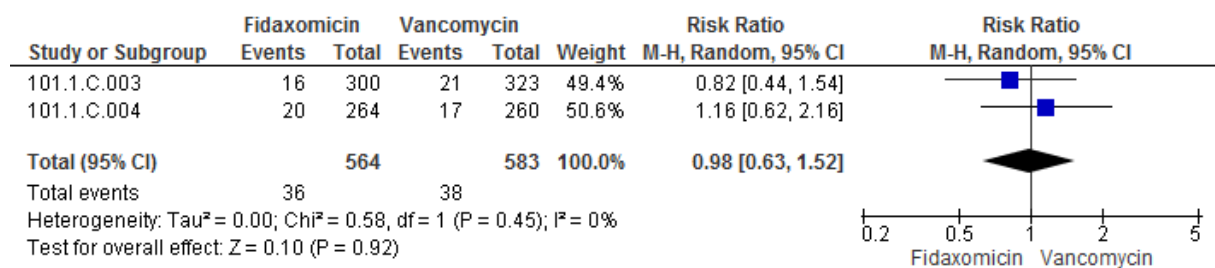


Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Die Anzahl der Todesfälle war in beiden Studien relativ gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt, was sich auch in einem RR von 0.98 (95%-KI: [0,63; 1,52]) ausdrückt.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Heilung“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt „Heilung“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Der Endpunkt „Heilung“ wurde am Therapieende (<i>end of therapy (EOT)</i>) $\pm$ 2 Tage oder bei Studienabbruch erfasst. Die Beurteilung erfolgte durch den Untersucher. Die Einteilung erfolgte nach folgenden Kriterien: Heilung: • Patienten, die nach Meinung des Untersuchers zwei Tage nach Ende der Studienmedikation keiner weiteren CDI-Therapie mehr bedurften sowie Patienten mit drei oder weniger Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und die bis zum Therapieende stabil blieben. • Alternativ konnten auch Patienten als geheilt eingestuft werden, die zum Therapieende eine deutliche Reduzierung der Anzahl von wässrigen Durchfällen, aber noch leichte abdominale Beschwerden aufwiesen, vorausgesetzt, dass keine weitere CDI-Therapie mehr nötig war. Bei Patienten, die aufgrund einer Verbesserung bzw. Stabilisierung des CDI-Krankheitsbildes als geheilt beurteilt wurden, erfolgte die endgültige Einstufung zwei bis drei Tage nach Ende der Therapiephase. Im Falle, dass sich die Symptome bis dahin verschlechterten, wurde dies als ein primäres Therapieversagen gewertet. Blieb der Zustand hingegen stabil und bestand kein Bedarf an einer weiteren CDI-Therapie, so wurden diese Patienten als geheilt eingestuft und weiterhin, zum Zwecke der Erfassung von potenziellen Rückfällen, nachbeobachtet. • Modifizierter Endpunkt „Heilung“: Patienten, die die Anforderungen bezüglich drei oder weniger Stuhlgänge an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während und bis zum Ende der Therapiephase nicht erfüllten, wurden als nicht geheilt eingestuft, unabhängig von allen anderen vorhandenen Daten.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „Heilung“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „Heilung“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Heilung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Heilung“, Fidaxomicin vs. Vancomycin – umgekehrte Effektrichtung

Endpunkt Studie	Population	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
		N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] ^b p-Wert
Heilung						
101.1.C.003	mITT	287	253 (88,2)	309	265 (85,8)	0,83 [0,55; 1,26]
	PP	265	244 (92,0)	283	254 (89,8)	0,77 [0,45; 1,32]
101.1.C.004	mITT	252	221 (87,7)	257	223 (86,8)	0,93 [0,59; 1,47]
	PP	216	198 (91,6)	235	213 (90,6)	0,89 [0,49; 1,61]
Meta-Analyse	mITT					0,88 [0,64; 1,19] p = 0,40
	PP					0,82 [0,55; 1,23] p = 0,34

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Eigene Berechnungen. Das RR wurde auf Basis der Patienten berechnet, die nicht den Endpunkt „Heilung“ erreichten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Heilung“ – umgekehrte Effektrichtung

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] ^b p-Wert
Heilung					
101.1.C.003	287	253 (88,2)	309	265 (85,8)	0,83 [0,55; 1,26]
101.1.C.004	252	221 (87,7)	257	223 (86,8)	0,93 [0,59; 1,47]
Meta-Analyse					0,88 [0,64; 1,19] p = 0,40
Modifizierter Endpunkt „Heilung“					
101.1.C.003	287	226 (78,7)	309	243 (78,6)	1,00 [0,73; 1,36]
101.1.C.004	252	198 (78,6)	257	194 (75,5)	0,87 [0,64; 1,20]
Meta-Analyse					0,93 [0,75; 1,17] p = 0,55
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnungen. Das RR wurde auf Basis der Patienten berechnet, die nicht den Endpunkt „Heilung“ bzw. die modifizierte Endpunkt Definition von Heilung erreichten. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des mITT Analysis Sets.					

In den beiden aktiv-kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 wurde der Endpunkt „Heilung“ unter der Therapie mit Fidaxomicin etwas häufiger erreicht als unter der Behandlung mit Vancomycin. Jedoch waren die gemessenen Unterschiede zu gering, um ein signifikantes Resultat zu erzielen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse des Endpunkts Heilung mit einer modifizierten Endpunktdefinition verglichen. Beide Analysen kommen zu ähnlichen Resultaten, in der ein leichter aber nicht signifikanter numerischer Trend zugunsten von Fidaxomicin zu erkennen ist. Mit dieser Sensitivitätsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Resultate hinsichtlich des Endpunkts „Heilung“ robust sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

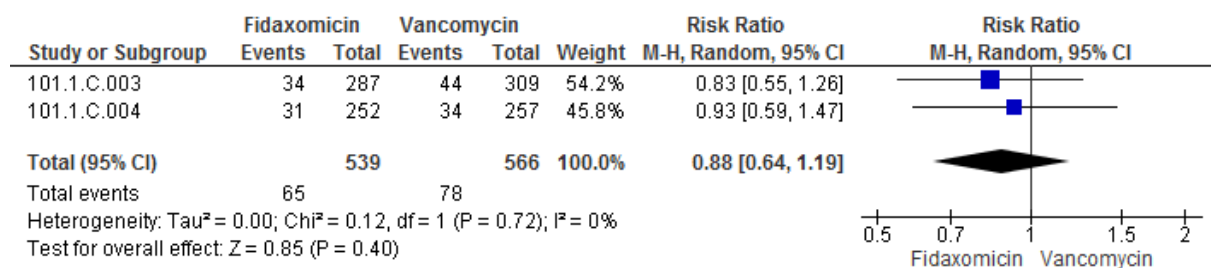


Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Heilung“ – umgekehrte Effektrichtung aus RCT (mITT); Fidaxomicin versus Vancomycin

Für die Meta-Analyse hinsichtlich des Endpunkts „Heilung“ waren die beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 verfügbar. In Abbildung 4 ist die Meta-Analyse mit umgekehrter Effektrichtung dargestellt. Es wird das unerwünschte bzw. komplementäre Ereignis „keine Heilung“ als Grundlage für die Berechnung des Effektschätzers herangezogen, um eine Konsistenz mit anderen Nutzenbewertungen und Dossiers zu erzielen und in den Forest Plots eine einheitliche Darstellung von Fidaxomicin (links) und Vancomycin (rechts) zu ermöglichen. Es konnte bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ hinsichtlich des Endpunkts „Heilung“, mit umgekehrter Effektrichtung, beobachtet werden, dass Fidaxomicin mit einem RR von 0,88 einen Vorteil gegenüber Vancomycin hat, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

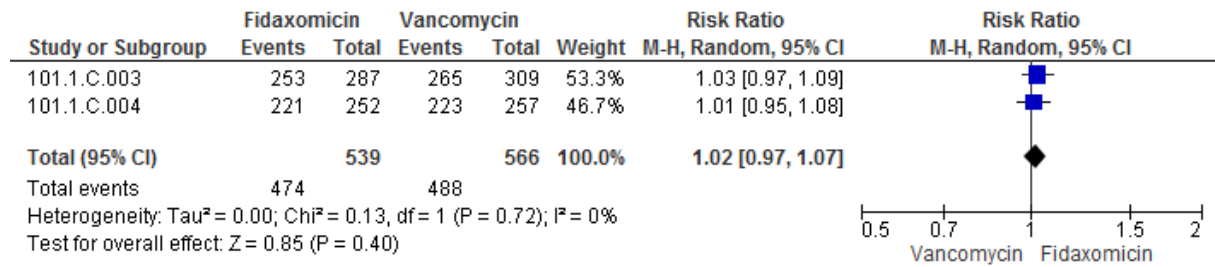


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Heilung“ aus RCT (mITT); Fidaxomicin versus Vancomycin

Für die Meta-Analyse des Endpunkts „Heilung“ bei einem Therapievergleich zwischen Fidaxomicin und Vancomycin waren die beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 verfügbar. Die Meta-Analyse ergab ein RR von 1,02 (95%-KI: [0,97; 1,07]) mit einem nicht-signifikanten, numerischen Vorteil für Fidaxomicin.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Rückfall“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt „Rückfall“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Als Nachbeobachtungszeitraum, hinsichtlich des Auftretens eines möglichen Rückfalles, galten 28 Tage (± 2 Tage) nach Beendigung der Therapiephase. Ein Patient wurde nur auf den Endpunkt „Rückfall“ untersucht, wenn dieser während der Therapiephase als geheilt eingestuft wurde. Alle Patienten, die bis zu den Studientagen 36-40 in der Studie blieben oder vorher einen Rückfall erlitten, wurden auf das Auftreten eines Rückfalls hin untersucht. Hierbei galten folgende Definitionen: • Rückfall Für das Auftreten eines Rückfalls mussten gleichzeitig folgende drei Kriterien erfüllt sein: 1) Die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge ist nach Absetzung der Medikation höher als zu Therapieende 2) In der Stuhlprobe existiert ein positiver Nachweis von Toxin A oder B 3) Die Wiederaufnahme einer CDI-Therapie erscheint nach Einschätzung des Untersuchers notwendig. Das Vorhandensein eines positiven Toxintests war hierbei Voraussetzung, um als Rückfall gewertet zu werden. Falls die Untersuchung mittels Schnellscreeningtest negativ ausfiel, wurde eine Untersuchung mit einem Nicht-Schnelltest zur Bestätigung des negativen Befundes solcher Stuhlproben im Referenzlabor durchgeführt. • Modifizierter Endpunkt „Rückfall“: Stuft der Untersucher einen Patienten als „rückfällig“ ein, obwohl der Toxintest negativ ausfällt, wurde der Patient nicht als „Rückfall“ gewertet. Außerdem wurden alle Patienten, die während der Nachbeobachtungsphase (Follow-up-Periode) (vor Studientag 36) die Studie abbrachen, ebenfalls als „Rückfall“ eingestuft.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „Rückfall“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rückfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts Rückfall (es musste zuvor eine Heilung stattgefunden haben), lag die Anzahl der auswertbaren Patienten deutlich unter derjenigen der mITT-Population für den Endpunkt Heilung. Es flossen jedoch alle geheilten Patienten in die Analyse ein. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „Rückfall“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Rückfall“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Population	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
		N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Rückfall						
101.1.C.003	mITT	253	39 (15,4)	265	67 (25,3)	0,61 [0,43; 0,87]
	PP	244	38 (15,6)	254	64 (25,2)	0,62 [0,43; 0,89]
101.1.C.004	mITT	221	28 (12,7)	223	60 (26,9)	0,47 [0,31; 0,71]
	PP	198	26 (13,1)	213	59 (27,7)	0,47 [0,31; 0,72]
Meta-Analyse	mITT					0,55 [0,42; 0,71] p < 0,0001
	PP					0,55 [0,42; 0,73] p < 0,0001
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Rückfall“

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] ^b p-Wert
Rückfall					
101.1.C.003	253	39 (15,4)	265	67 (25,3)	0,61 [0,43; 0,87]
101.1.C.004	221	28 (12,7)	223	60 (26,9)	0,47 [0,31; 0,71]
Meta-Analyse					0,55 [0,42; 0,71] p < 0,00001
Modifizierter Endpunkt „Rückfall“					
101.1.C.003	253	42 (16,6)	265	75 (28,3)	0,59 [0,42; 0,82]
101.1.C.004	221	40 (18,1)	223	67 (30,0)	0,60 [0,43; 0,85]
Meta-Analyse					0,59 [0,47; 0,76] p < 0,0001
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Sets der Patienten, welche den Endpunkt „Heilung“ erreicht haben.					

In beiden Studien vermochte Fidaxomicin die Rückfallrate weitaus stärker zu senken als eine Vergleichstherapie mit Vancomycin. So lag die Rückfallrate im Fidaxomicin-Arm in der Studie 101.1.C.003 mit 15,4 % (95%-KI: [11,5; 20,4]) signifikant unter dem Ergebnis des Vergleichsarms, in dem durchschnittlich 25,3 % (95%-KI: [20,4; 30,9]) der mit Vancomycin behandelten Patienten einen Rückfall erlitten. Aus diesen beiden Rückfallraten ließ sich ein Relatives Risiko von 0,61 (95 %-KI: [0,43; 0,87]) berechnen. Dieses Resultat zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Ein ähnliches vorteilhaftes Resultat zu Gunsten von Fidaxomicin zeigte sich ebenfalls in der Studie 101.1.C.004: Hier lag die Rückfallrate bei 12,7 % (Fidaxomicin) vs. 26,9 % (Vancomycin). Ein Relatives Risiko von 0,47 (95 %-KI: [0,31; 0,71]) deutet ebenfalls auf einen statistisch signifikanten Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin hin. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse des Endpunktes „Rückfall“ mit einer modifizierten Endpunktdefinition von Rückfall verglichen. Beide Analysen kommen zu sehr ähnlichen Resultaten, aus denen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin zu erkennen ist. Mit dieser Sensitivitätsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Resultate hinsichtlich des Endpunktes Heilung robust sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

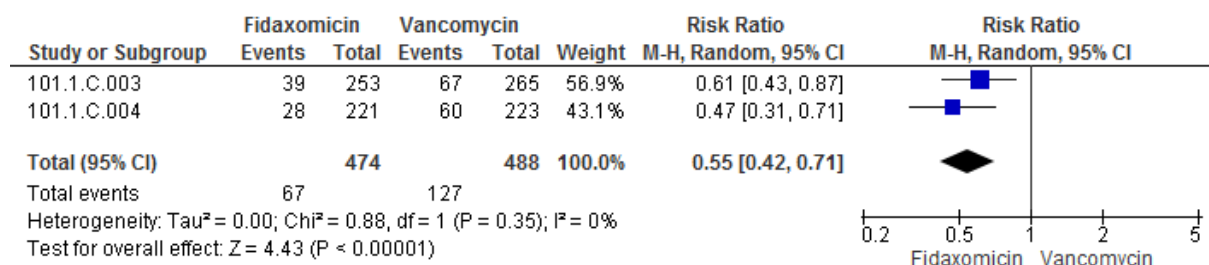


Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil ($p < 0,00001$) von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Es ergibt sich bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ ein Relatives Risiko von 0,55 (95 %-KI: [0,42; 0,71]). Betrachtet man die Studien individuell, so lässt sich in beiden Studien zeigen, dass durch eine Therapie mit Fidaxomicin gegenüber Vancomycin signifikant niedrigere Rückfallraten erreicht werden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen mit einem RR von 0,59 (95 %-KI: [0,47; 0,76]) die Ergebnisse der Primäranalyse. Daher können die Resultate des Endpunktes „Rückfall“ aus statistischer Sicht als robust bewertet werden.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge wurde in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zur Baseline und zum Studienende (12. Studientag) erfasst. Der Endpunkt „Anzahl ungeformter Stuhlgänge“ wurde als kontinuierliche Variable definiert, in der die Differenz der Anzahl ungeformter Stuhlgänge zwischen Baseline und Therapieende gemessen wurde.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „ungeformte Stuhlgänge“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
101.1.C.004	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung bei der Endpunkterhebung war adäquat. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Rahmen der statistischen Auswertungen zu diesem Endpunkt fiel jedoch auf, dass sowohl im Vancomycin- als auch im Fidaxomicin-Therapiearm der mITT- und der PP-Population zwischen 27 % und 36 % der behandelten Patienten nicht in die Endpunktauswertung am Studientag 12 eingingen.

Gemäß den klinischen Studienberichten wurde für den Fall, dass bei einem Studienpatienten die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, folgende Vorgehensweise festgelegt:

- Für den Fall, dass während der Behandlungsphase die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, wurde diese mit einer Anzahl von vier angegeben (aktive Diarrhö).
- Für den Fall, dass am Ende der Behandlungsphase die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, wurde diese für die Therapieversager mit einer Anzahl von vier und für die Studienpatienten, die als geheilt eingestuft wurden, mit drei ungeformten Stuhlgängen (keine aktive Diarrhö) angegeben.
- Daten, welche zu Beginn der Behandlungsphase nicht erhoben wurden, wurden nicht ersetzt.

Da zum einen aus den klinischen Studienberichten nicht hervorgeht, bei wie vielen Patienten die oben beschriebene Vorgehensweise zum Ersetzen der fehlenden Daten angewendet wurde, und es in den klinischen Studienberichten diesbezüglich auch keine statistischen Analysen gibt, und da zum anderen bei einer großen Zahl von Patienten keine Daten zum Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ zu Beginn der Behandlungsphase erhoben wurden, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ mit „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Population	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
		N ^a	Absolute Veränderung vs. Baseline Mittelwert [SD]	N ^a	Absolute Veränderung vs. Baseline Mittelwert [SD]	SMD [SD] p-Wert
Ungeformte Stuhlgänge						
101.1.C.003	mITT	194	7,7 [4,24]	201	7,9 [6,13]	-0,04 [-0,24; 0,16]
	PP	189	7,7 [4,25]	196	7,9 [6,12]	-0,04 [-0,24, 0,16]
101.1.C.004	mITT	161	7,5 [4,89]	175	7,0 [4,72]	0,10 [-0,11; 0,32]
	PP	147	7,6 [5,02]	170	7,1 [4,75]	0,10 [-0,12; 0,32]
Meta-Analyse	mITT					0,03 [-0,12; 0,17] p = 0,71
	PP					0,03 [-0,12; 0,17] p = 0,74
a: Anzahl Patienten in der Auswertung; SMD: <i>Standardized Mean Difference</i> ; SD: Standard Abweichung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten						

Basierend auf der Studienpopulation ist der Endpunkt „Anzahl ungeformter Stuhlgänge“ definiert als die Differenz der Anzahl ungeformter Stuhlgänge pro Tag zwischen Baseline und Studienende (Ende der Medikation). Für die Berechnung der Differenz galt Baseline minus Studienende. Hinsichtlich des Endpunktes „ungeformte Stuhlgänge“ ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. So betrug die Differenz der Anzahl ungeformter Stuhlgänge in der Studie 101.1.C.003 unter Fidaxomicin 7,7 [SD: 4,24] und im Vergleichsarm 7,9 [SD: 6,13]. In der Studie 101.1.C.004 lagen die entsprechenden Werte bei 7,5 [SD: 4,89] und 7,0 [SD: 4,72] in den Therapiearmen Fidaxomicin bzw. Vancomycin. In Tabelle 4-33 sind für beide Studien die entsprechenden Effektschätzer für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ dargestellt. Bei der Betrachtung der Effektschätzer konnten in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes „ungeformte Stuhlgänge“ zwischen Fidaxomicin und Vancomycin festgestellt werden. So ergab sich für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 eine *Standardized Mean Difference* jeweils von -0,04 (95%-KI: [-0,24; 0,16]) und 0,10 (95%-KI: [-0,11; 0,32]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

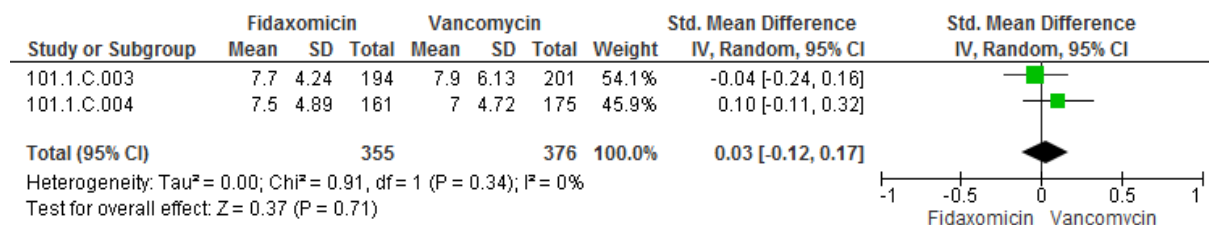


Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Eine Meta-Analyse mit den beiden Studienpopulationen aus 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes „ungeformte Stuhlgänge“ ($p = 0,71$) vorliegt. Bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ konnte eine *Standardized Mean Difference* von 0,03 (95%-KI: [-0,12; 0,17]) berechnet werden. Somit lässt sich hinsichtlich dieses Endpunktes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachweisen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Der Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ konnte nur für Patienten untersucht werden, die zur Baseline und zum Studienende (12. Studientag) eine Stuhlprobe eingereicht hatten. Dabei wurde der Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ als binäre Variable definiert. Das Ereignis Erwerb von Enterokokken mit Resistenz gegenüber Vancomycin wurde definiert durch den Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken in einer Stuhlprobe zum Studienende bei Patienten, bei denen in der Stuhlprobe zur Baseline keine Vancomycin-resistenten Enterokokken nachweisbar waren. Zur Bestimmung der Vancomycin-resistenten Enterokokken wurde die Stuhlprobe mittels eines Enterokokkenagars und eines Dextroseagars behandelt und ausgewertet. Die mikrobiologische Auswertung erfolgte nach den Standards der <i>Clinical Laboratory Standards Institut Guidelines</i> . Die Untersuchung der Vancomycin-resistenten Enterokokken wurde nur im Rahmen der Studie 101.1.C.003 durchgeführt. Daher konnte keine Meta-Analyse hinsichtlich dieses Endpunkts durchgeführt werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip konnte nicht adäquat umgesetzt werden, da aufgrund der Erhebungsmethode nur 292 Patienten statt der ursprünglichen 596 Patienten hinsichtlich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ untersucht wurden. Voraussetzung für die Auswertung der Vancomycin-resistenten Enterokokken war

die Einreichung einer Stuhlprobe zum Studienanfang und zum Studienende. 304 Patienten haben diese Voraussetzung nicht erfüllt, so dass diese nicht in die Auswertung mit einfließen konnten. Es wurden keine sonstigen Faktoren identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial der Studie 101.1.C.003 wurde aufgrund der reduzierten Patientenzahlen für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ mit „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Vancomycin-resistente Enterokokken					
101.1.C.003	135	7 (5,2)	157	40 (25,5)	0,20 [0,09; 0,44]
101.1.C.004	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.
Meta-Analyse					0,20 [0,09; 0,44] p < 0,0001
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

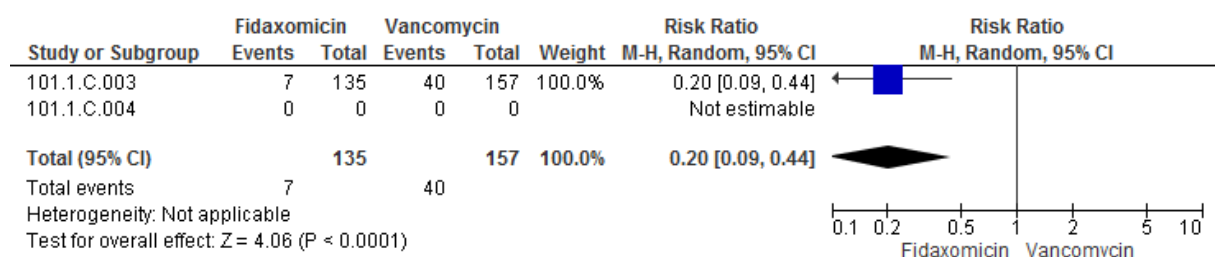


Abbildung 8: Einzelergebnisse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

In der Studie 101.1.C.003 haben sich unter Fidaxomicin deutlich weniger Vancomycin-resistente Enterokokken gebildet als in der Vergleichstherapie Vancomycin. So lag die Rate von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Fidaxomicin-Arm in der Studie 101.1.C.003 mit 5,2 % signifikant unter dem Ergebnis des Vergleichsarms, in welchem durchschnittlich 25,5 % der mit Vancomycin-behandelten Patienten eine Resistenz gegenüber Vancomycin ausbildeten. Aus diesen Daten ließ sich ein Relatives Risiko von 0,20 (95%-KI: [0,09; 0,44]) ermitteln. Dieses Resultat zeigt einen deutlich statistisch signifikanten Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin ($p < 0,0001$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Das Durchführen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine Studie für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ zur Verfügung stand.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Erbrechen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt „Erbrechen“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Der Endpunkt „Erbrechen“ wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 als binäre Variable gemessen. Das Ereignis „Erbrechen“ lag vor, wenn ein Patient während der Therapiephase mindestens einmal erbrochen hatte.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „Erbrechen“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Erbrechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „Erbrechen“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Erbrechen					
101.1.C.003	300	18 (6,0)	323	14 (4,3)	1,38 [0,70; 2,73]
101.1.C.004	264	24 (9,1)	260	23 (8,8)	1,03 [0,60; 1,77]
Meta-Analyse					1,15 [0,75; 1,77] p = 0,51
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

Basierend auf der Studienpopulation ist der Endpunkt „Erbrechen“ definiert als Anteil der Personen, die mindestens einmal während des Untersuchungszeitraums erbrochen haben. Das Ereignis Erbrechen wurde im Rahmen der Sicherheitsparameter dokumentiert. Hinsichtlich des Endpunktes „Erbrechen“ ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. So traten in der Studie 101.1.C.003 unter Fidaxomicin 18 (6,0 %) UE auf, während es im Vergleichsarm 14 (4,3 %) waren. In der Studie 101.1.C.004 lagen die Ereignisraten von „Erbrechen“ bei 24 (9,1 %) und 23 (8,8 %) in den Therapiearmen Fidaxomicin bzw. Vancomycin. In Tabelle 4-45 sind für beide Studien die entsprechenden Effektschätzer für „Erbrechen“ dargestellt. Bei Betrachtung der Effektschätzer konnten in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes „Erbrechen“ zwischen Fidaxomicin und Vancomycin festgestellt werden ($p = 0,51$). So ergab sich für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 ein Relatives Risiko von jeweils 1,38 (95%-KI: [0,70; 2,73]) und 1,03 (95%-KI: [0,60; 1,77]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

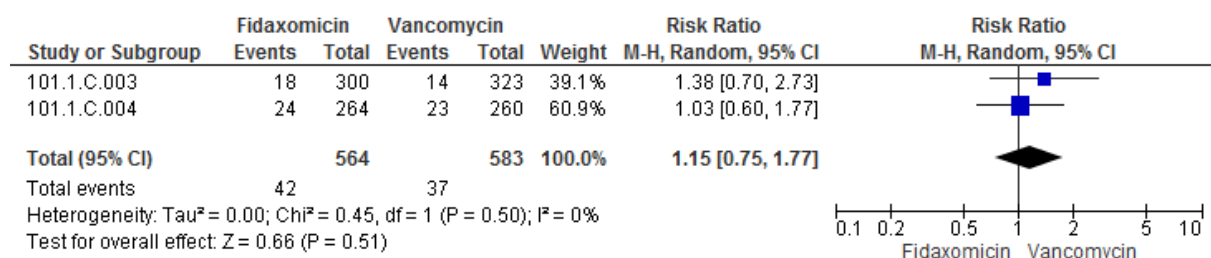


Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Eine Meta-Analyse mit den beiden Studienpopulation aus 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes „Erbrechen“ ($p = 0,51$) vorliegt. Bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ konnte ein Relatives Risiko von 1,15 (95%-KI: [0,75; 1,77]) berechnet werden. Somit lässt sich hinsichtlich dieses Endpunktes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachweisen.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt „Fieber“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt „Fieber“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Der Endpunkt „Fieber“ wurde in den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als binäre Variable erfasst. Das Ereignis „Fieber“ lag vor, wenn bei einem Patienten während der Therapiephase mindestens einmal eine Temperatur von $\geq 37,5$ Grad Celsius gemessen wurde.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „Fieber“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fieber“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „Fieber“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Fieber“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Fieber“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Fieber					
101.1.C.003	300	31 (10,3)	323	30 (9,3)	1,11 [0,69; 1,79]
101.1.C.004	264	26 (9,8)	260	22 (8,5)	1,16 [0,68; 2,00]
Meta-Analyse					1,13 [0,79; 1,62] p = 0,49
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

Basierend auf der Studienpopulation ist der Endpunkt „Fieber“ definiert als Anteil der Personen, die mindestens einmal während des Untersuchungszeitraums eine Temperatur von $\geq 37,5$ Grad Celsius hatten. Das Ereignis Fieber wurde im Rahmen der Sicherheitsparameter dokumentiert. Hinsichtlich des Endpunktes „Fieber“ ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. So traten in der Studie 101.1.C.003 unter Fidaxomicin 31 (10,3 %) Fälle von Fieber auf, während es im Vergleichsarm 30 (9,3%) waren. In der Studie 101.1.C.004 lagen die Ereignisraten von „Fieber“ bei 26 (9,8 %) und 22 (8,5 %) in den Therapiearmen Fidaxomicin bzw. Vancomycin. In Tabelle 4-45 sind für beide Studien die entsprechenden Effektschätzer für „Fieber“ dargestellt. Bei Betrachtung der Effektschätzer konnten in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts „Fieber“ zwischen Fidaxomicin und Vancomycin festgestellt werden ($p = 0,49$). So ergab sich für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 ein Relatives Risiko jeweils von 1,11 (95%-KI: [0,69; 1,79]) und 1,16 (95%-KI: [0,68; 2,00]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

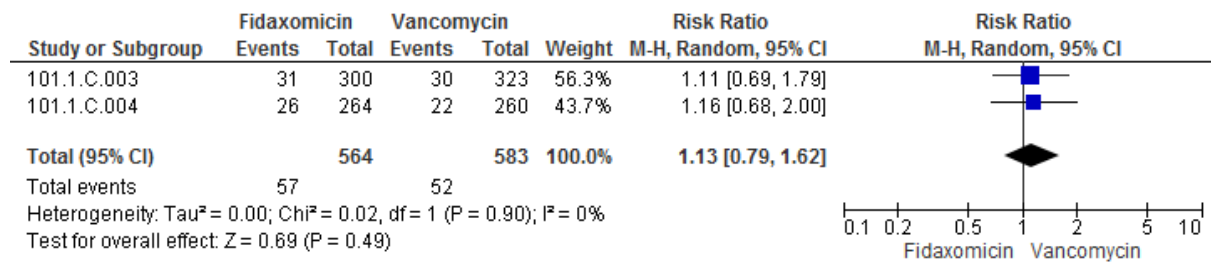


Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Fieber“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Eine Meta-Analyse mit den beiden Studienpopulation aus 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts „Fieber“ ($p = 0,49$) vorliegt. Bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ konnte ein Relatives Risiko von 1,13 (95%-KI: [0,79; 1,62]) berechnet werden. Somit lässt sich hinsichtlich dieses Endpunkts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachweisen.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Generell wurden in beiden Studien folgende Definitionen für unerwünschte Ereignisse zugrunde gelegt: Unerwünschtes Ereignis: Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes schädliche Vorkommnis (inklusive erhöhter Laborwerte), das einem Patienten oder einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Erkrankung sein, die mit der Anwendung eines medizinischen Produkts verbunden ist, unabhängig davon, ob das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt verknüpft ist oder nicht. Laborwerte, die sich um zwei Schweregrade nach den National Cancer Institute (NCI) modifizierten <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) verschlechtern, wurden als UE gewertet, mit Ausnahme der Laborwerte für Albumin, Cholesterol, Glukose, Phosphat (Phosphor) und Lymphozyten, es sei denn, diese wurden vom Prüfarzt als signifikant eingestuft. Chirurgische Eingriffe wurden nicht als UE gewertet, es sei denn, die Ursache für den Eingriff trat während der Studienphase auf bzw. wurde in diesem Zeitraum diagnostiziert. Ereignisse, die die zugrundeliegende Krankheit widerspiegeln (z. B. eine Zunahme der Stuhlfrequenz) galten nicht als unerwünschte Ereignisse. Stufte der Untersucher jedoch ein Ereignis als medizinisch wichtig ein, wie z. B. das Auftreten einer blutigen Diarrhö oder einer Perforation, so wurde dies dennoch als UE aufgenommen. Die Patienten waren aufgefordert, jedes unerwünschte Ereignis spontan zu melden; spezifische Fragen wurden gestellt wo immer notwendig oder nützlich, um das unerwünschte Ereignis noch genauer zu umschreiben. Erwartete Fluktuationen oder erwartete Verschlechterungen eines bereits bei Studienbeginn bestehenden Zustandes wurden nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet. Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie erhoben wurden, wurden mittels <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA Dictionary Version) kodiert. Alle unerwünschten Ereignisse wurden daraufhin untersucht, ob sie behandlungsbezogen waren. Dafür wurden folgende Kriterien verwandt: • Wenn ein Ereignis während des Untersuchungszeitraums (während der Therapie und der Follow-up Zeit) auftritt und zur Baseline noch nicht vorhanden war. • Wiederauftreten eines Ereignisses unter der Therapie, wenn es zur Baseline-Untersuchung bereits vorhanden war, jedoch vor Therapiebeginn wieder verschwand. • Wenn es sich um ein kontinuierliches Ereignis handelt, das sich im Vergleich zur Messung vor Therapiebeginn innerhalb der Behandlungsdauer verschlechtert. • Nur behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden zusammengefasst und ausgewertet.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
101.1.C.003	300	187 (62,3)	323	196 (60,7)	1,03 [0,91; 1,16]
101.1.C.004	264	198 (75,0)	260	186 (71,5)	1,05 [0,96; 1,16]
Meta-Analyse					1,04 [0,96; 1,13] p = 0,34
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

Basierend auf der Studienpopulation sind die „unerwünschten Ereignisse“ definiert als Anteil der Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“ ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. So traten in der Studie 101.1.C.003 unter Fidaxomicin 187 (62,3 %) UE auf, während es im Vergleichsarm 196 (60,7 %) waren. In der Studie 101.1.C.004 wurden jeweils 75,0 % und 71,5 % unerwünschte Ereignisse in den Therapiearmen Fidaxomicin bzw. Vancomycin erfasst. In Tabelle 4-45 sind für beide Studien die entsprechenden Effektschätzer für die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Bei Betrachtung der Effektschätzer konnten in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschter Ereignisse“ zwischen Fidaxomicin und Vancomycin festgestellt werden ($p = 0,34$). So ergab sich für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 ein Relatives Risiko jeweils von 1,03 (95%-KI: [0,91; 1,16]) und 1,05 (95%-KI: [0,96; 1,16]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

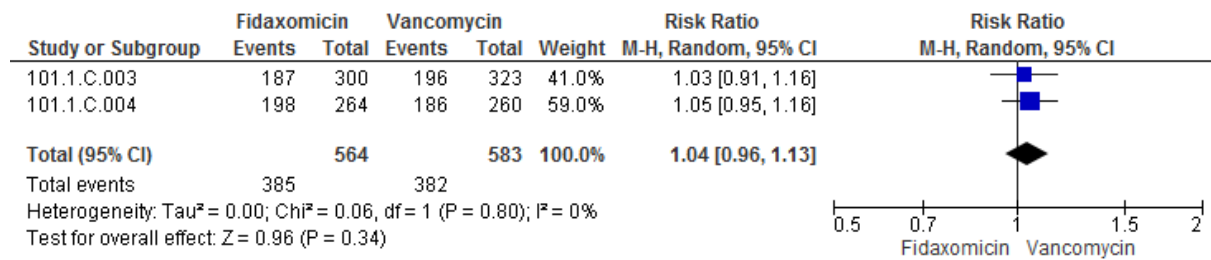


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Eine Meta-Analyse mit den beiden Studienpopulation aus 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse“ ($p = 0,34$) vorliegt. Bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ konnte ein Relatives Risiko von 1,04 (95%-KI: [0,96; 1,13]) berechnet werden. Somit lässt sich hinsichtlich dieses Endpunkts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachweisen.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse in leicht, mittelschwer oder schwer, basierte auf der Einschätzung des behandelnden Studienarztes in Abhängigkeit von der dadurch bedingten Einschränkung in den üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens des Studienpatienten. Dabei wurde der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses anhand der folgenden drei Kriterien ermittelt: 1. Leicht: Das unerwünschte Ereignis hat keinen Einfluss auf die Ausübung der üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens. 2. Mittelschwer: Das unerwünschte Ereignis hat einen Einfluss auf die Ausübung der üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens. 3. Schwer: Das unerwünschte Ereignis führt dazu, dass der Studienteilnehmer unfähig ist, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dadurch, dass es in den Studienprotokollen keine genaue Klassifikation gab, nach welcher der Studienarzt den Schweregrad der unerwünschten Ereignisse hätte einteilen sollen, und somit die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse letztlich auf der subjektiven Einschätzung des behandelnden Studienarztes basierte, ist eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials durchaus möglich. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ daher mit „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse					
101.1.C.003	300	56 (18,7)	323	56 (17,3)	1,08 [0,77; 1,51]
101.1.C.004	264	52 (19,7)	260	42 (16,2)	1,22 [0,84; 1,76]
Meta-Analyse					1,14 [0,89; 1,46] p = 0,30
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

In beiden Studien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“. In der Studie 101.1.C.003 traten in beiden Behandlungsarmen bei jeweils 56 Patienten „schwere unerwünschte Ereignisse“ auf, was einem Anteil von 18,7 % der Patienten im Fidaxomicin-Arm und einem Anteil von 17,3 % der Patienten im Vancomycin-Arm entspricht. In der Studie 101.1.C.004 traten unter Fidaxomicin bei 52 Patienten „schwere unerwünschte Ereignisse“ auf (Anteil von 19,7 %), während dies im Vergleichsarm unter Vancomycin bei 42 Patienten (16,2 %) der Fall war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

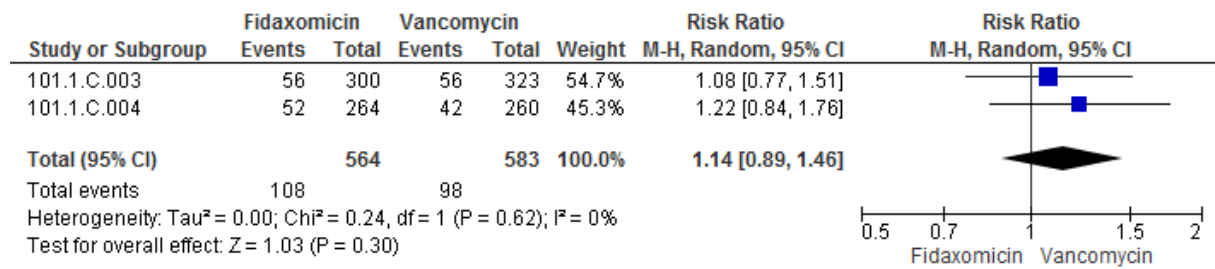


Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Fidaxomicin vs. Vancomycin

Das RR für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ lag bei 1,14 (95%-KI: [0,89; 1,46]). Mit einem $p = 0,30$ ist das Resultat als nicht signifikant einzustufen, was bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Die Patienten waren aufgefordert, jedes unerwünschte Ereignis zu melden. Spezifische Fragen wurden gestellt wo immer notwendig oder nützlich, um das unerwünschte Ereignis noch genauer zu umschreiben. Erwartete Veränderungen oder eine erwartete Verschlechterung eines bereits bei Studienbeginn bestehenden Zustandes wurden nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, welches unabhängig von der Dosierung: • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des unerwünschten Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht war, mit Ausnahme von Ereignissen, welche, wären sie in einer schwereren Form aufgetreten oder unbehandelt geblieben, möglicherweise zum Tod geführt hätten; • die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog; • eine bleibende oder substantielle Behinderung/Untauglichkeit nach sich zog (beispielsweise eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten); • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsgebrechen führte; • ein wichtiges medizinisches Ereignis war. Wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht zwingend unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zum Tode oder Hospitalisierung führten, aber nach adäquatem medizinischem Ermessen möglicherweise den Patienten gefährdeten oder möglicherweise einer Intervention bedurften, um einen der oben beschriebenen Fälle zu vermeiden, wurden ebenfalls als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrachtet. Beispiele solcher Ereignisse waren intensivmedizinische Behandlungen als Notfall im Krankenhaus oder zu Hause aufgrund allergischer Bronchospasmen, Blutkrankheiten oder Muskelkrämpfe, welche keine Hospitalisierung erforderten, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit bzw. eines Medikamentenmissbrauchs. Die folgenden Ereignisse wurden als wichtige medizinische Ereignisse betrachtet und deshalb in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet: • Laborwerte, welche zur Baseline im Normalbereich waren und nach den modifizierten Kriterien der NCI CTCAE Version 3.0 auf einen Schweregrad 3 oder höher anstiegen • Laborwerte, welche sich bereits zur Baseline außerhalb des Normbereichs befanden (Grad 1 oder 2 nach den modifizierten NCI CTCAE Kriterien) und auf den Schweregrad 4 anstiegen • Eine neu diagnostizierte Tumorerkrankung • Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie erhoben wurden, wurden mittels <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA Dictionary Version) kodiert.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
101.1.C.003	300	75 (25,0)	323	78 (24,1)	1,04 [0,79; 1,36]
101.1.C.004	264	70 (26,5)	260	58 (22,3)	1,19 [0,88; 1,61]
Meta-Analyse					1,10 [0,90; 1,35] p = 0,35
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

Basierend auf der Studienpopulation sind die „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ definiert als Anteil der Personen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“ ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. So ergab sich für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 ein Relatives Risiko von jeweils 1,04 (95 %-KI: [0,79; 1,36]) und 1,19 (95 %-KI: [0,88; 1,61]). Unter Fidaxomicin traten in der Studie 101.1.C.003 75 (25,0 %) schwerwiegende UE auf, während es im Vergleichsarm 78 (24,1 %) waren. Ähnliche Ereignisraten ergaben sich in der Studie 101.1.C.004 mit 70 (26,5 %) und 58 (22,3 %) Patienten für Fidaxomicin bzw. Vancomycin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

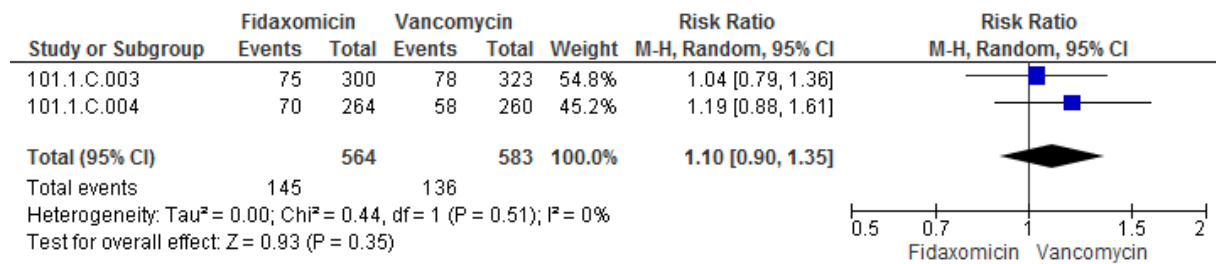


Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Eine Meta-Analyse mit den beiden Studienpopulation aus 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ vorliegt ($p = 0,35$). Bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ konnte ein Relatives Risiko von 1,10 (95 %-KI: [0,90; 1,35]) berechnet werden. Somit lässt sich hinsichtlich dieses Endpunkts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachweisen.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
101.1.C.003	Als Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erforderlich war.
101.1.C.004	Die Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte analog zur Studie 101.1.C.003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101.1.C.003	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
101.1.C.004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren adäquat verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde daher für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
101.1.C.003	300	23 (7,7)	323	29 (9,0)	0,85 [0,51; 1,44]
101.1.C.004	264	22 (8,3)	260	20 (7,7)	1,08 [0,61; 1,94]
Meta-Analyse					0,95 [0,64; 1,40] p = 0,80
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

Hinsichtlich des Endpunktes „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. Unter Fidaxomicin traten in der Studie 101.1.C.003 23 (7,7 %) schwerwiegende UE auf, während es im Vergleichsarm 29 (9,0 %) waren. Ähnliche Ereignisraten ergaben sich in der Studie 101.1.C.004 mit 22 (8,3 %) und 20 (7,7 %) für Fidaxomicin bzw. Vancomycin. Bei Betrachtung der Effektschätzer konnten in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zwischen Fidaxomicin und Vancomycin festgestellt werden (p = 0,80). So ergab sich für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 ein Relatives Risiko von jeweils 0,85 (95 %-KI: [0,51; 1,44]) und 1,08 (95 %-KI: [0,61; 1,94]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

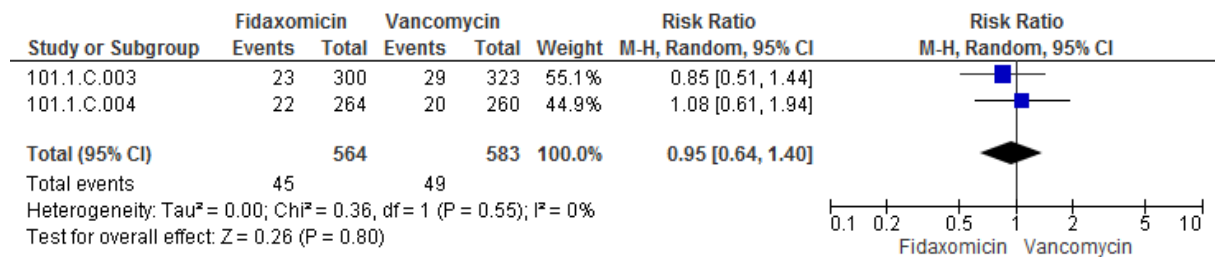


Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Fidaxomicin versus Vancomycin

Eine Meta-Analyse mit den beiden Studienpopulationen aus 101.1.C.003 und 101.1.C.004 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ vorliegt ($p = 0,80$). Bei homogener Datenlage $I^2 = 0\%$ konnte ein Relatives Risiko von 0,95 (95 %-KI: [0,64; 1,40]) berechnet werden. Somit lässt sich hinsichtlich dieses Endpunkts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachweisen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In beiden Studien wurden alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte anhand verschiedener Subgruppen beurteilt. Diese umfassten die Gruppen Alter, Geschlecht, Abstammung, vorheriges Auftreten einer CDI innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt, Herkunftsland, Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn, Therapie mit Antibiotika innerhalb der letzten 24 Stunden vor Studienbeginn, Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn, systemische antibakterielle Begleittherapie, Behandlungsort (ambulant/stationär), Nachweis des hochpathogenen Erregerstamms der CDI (d. h. BI/NAP1-Stamm oder nicht-BI/NAP1-Stamm).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen tabellarisch und grafisch dargestellt. Eine Zusammenfassung findet sich in Kapitel 4.3.1.3.2.2.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Interaktionstests

Wie bereits oben im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden in einem ersten Schritt für alle Subgruppen mittels Review Manager, Version 5.1, Tests auf Interaktionen durchgeführt. (Deeks 2010) Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als Beleg auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von $\leq 0,05$ vorlag, und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert $\leq 0,2$ vorlag. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Wie der Tabelle 4-62 entnommen werden kann, fanden sich auf Studienpopulationsebene hinsichtlich des Endpunkts „Mortalität“ für die Subgruppen vorheriges Auftreten einer *Clostridium-difficile*-Infektion und Erregerstamm jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion. Für den Endpunkt „Rückfall“ konnten für die Subgruppen Erregerstamm und systemische antibakterielle Begleittherapie jeweils Belege für eine Interaktion erbracht werden. Bezüglich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ konnten für die Subgruppe Krankheitsschwere ein Beleg für und hinsichtlich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für die Subgruppe Erregerstamm ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Subgruppen und Endpunkte, für die Interaktionen vorlagen, werden in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Fidaxomicin vs. Vancomycin Zusammenfassung der Interaktionstests der randomisierten kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004

Subgruppen Endpunkte	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Behandlungsort	Vorheriges Auftreten einer Clostridium- difficile- Infektion	Antibiotische Vorbehandlung	Erregerstamm	Antibakterielle Begleittherapie
Mortalität	0,62	0,54	0,43	0,58	0,07 ^a	0,54	0,15 ^a	0,91
Heilung	0,82	0,42	0,54	0,24	0,87	0,62	0,32	0,81
Rückfall	0,84	0,93	0,57	0,62	0,58	0,50	0,05 ^b	0,02 ^b
Ungeformte Stuhlgänge	0,74	0,74	0,85	0,74	0,55	0,66	0,22	0,63
Vancomycin-resistente Enterokokken	0,30	0,48	0,05 ^b	0,71	0,32	0,74	0,24	0,50
Erbrechen	0,40	0,42	0,90	0,63	0,23	0,93	0,31	0,90
Fieber	0,34	0,72	0,67	0,21	0,98	0,99	0,73	0,23
Unerwünschte Ereignisse	0,67	0,64	0,92	0,28	0,98	0,83	0,96	0,46
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,48	0,45	0,81	0,40	0,36	0,76	0,88	0,95
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,71	0,60	0,37	0,52	0,99	0,84	0,72	0,22
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,75	0,88	0,66	0,43	0,69	0,22	0,13 ^a	0,49
^a Hinweis auf Interaktion								
^b Beleg für Interaktion								

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt „Mortalität“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „vorherigem Auftreten einer *Clostridium-difficile*-Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Mortalität					
101.1.C.003					
Ja ^c	50	2 (4,0)	55	6 (10,9)	0,37 [0,08; 1,73]
Nein ^d	250	14 (5,6)	268	15 (5,6)	1,00 [0,49; 2,03]
101.1.C.004					
Ja ^c	43	1 (2,3)	37	3 (8,1)	0,29 [0,03; 2,64]
Nein ^d	221	19 (8,6)	223	14 (6,3)	1,37 [0,70; 2,66]
Meta-Analyse					
Ja ^c					0,34 [0,09; 1,21] p = 0,10
Nein ^d					1,18 [0,73; 1,92] p = 0,50
Interaktionstest ^b					p = 0,07
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten c: Bei den Patienten ist eine <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt aufgetreten. d: Bei den Patienten ist keine <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt aufgetreten. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des mITT Analysis Sets.					

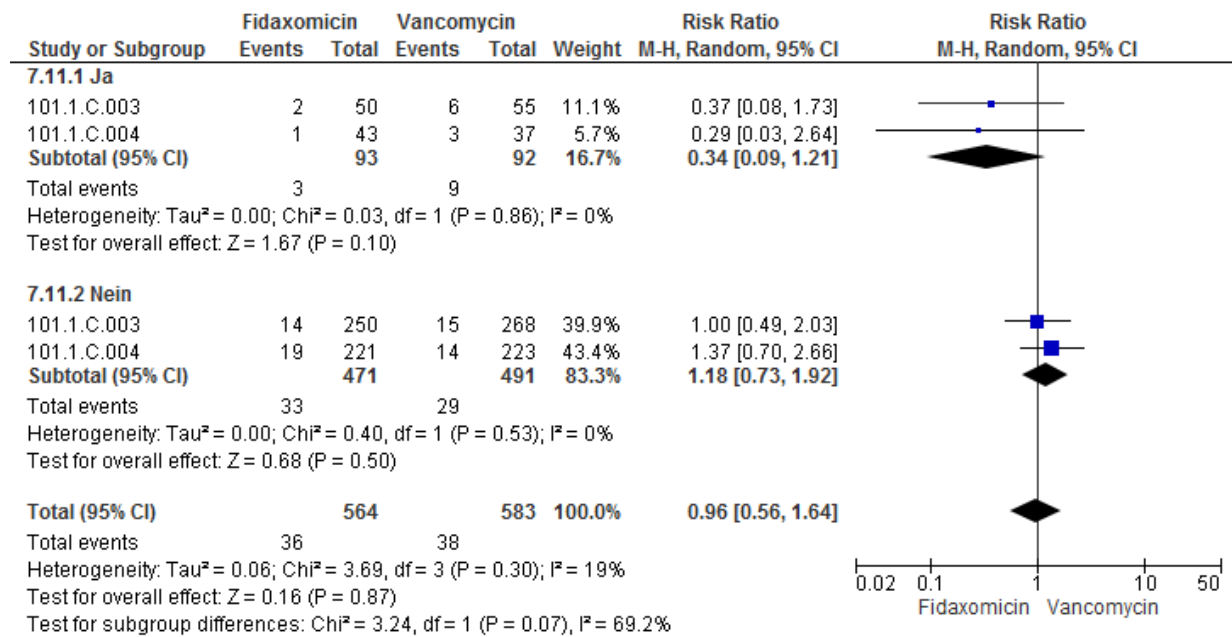


Abbildung 15: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „vorherigem Auftreten einer *Clostridium-difficile*-Infektion innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Mortalität					
101.1.C.003					
BI-Stamm ^c	78	8 (10,3)	87	8 (9,2)	1,12 [0,44; 2,83]
Kein BI-Stamm ^d	128	3 (2,3)	134	5 (3,7)	0,63 [0,15; 2,57]
101.1.C.004					
BI-Stamm ^c	65	9 (13,8)	61	3 (4,9)	2,82 [0,80; 9,92]
Kein BI-Stamm ^d	138	7 (5,1)	121	9 (7,4)	0,68 [0,26; 1,78]
Meta-Analyse					
BI-Stamm ^c					1,60 [0,66; 3,90] p = 0,30
Kein BI-Stamm ^d					0,66 [0,30; 1,47] p = 0,31
Interaktionstest ^b					p = 0,15
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten c: Bei den Patienten konnte der hochpathogene Erregerstamm BI/NAP1 nachgewiesen werden. d: Bei den Patienten konnte der hochpathogene Erregerstamm BI/NAP1 nicht nachgewiesen werden. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets. Datenquelle: Mortalität (mortality)_safety analysis set_060712.pdf Table 1.1.1.7					

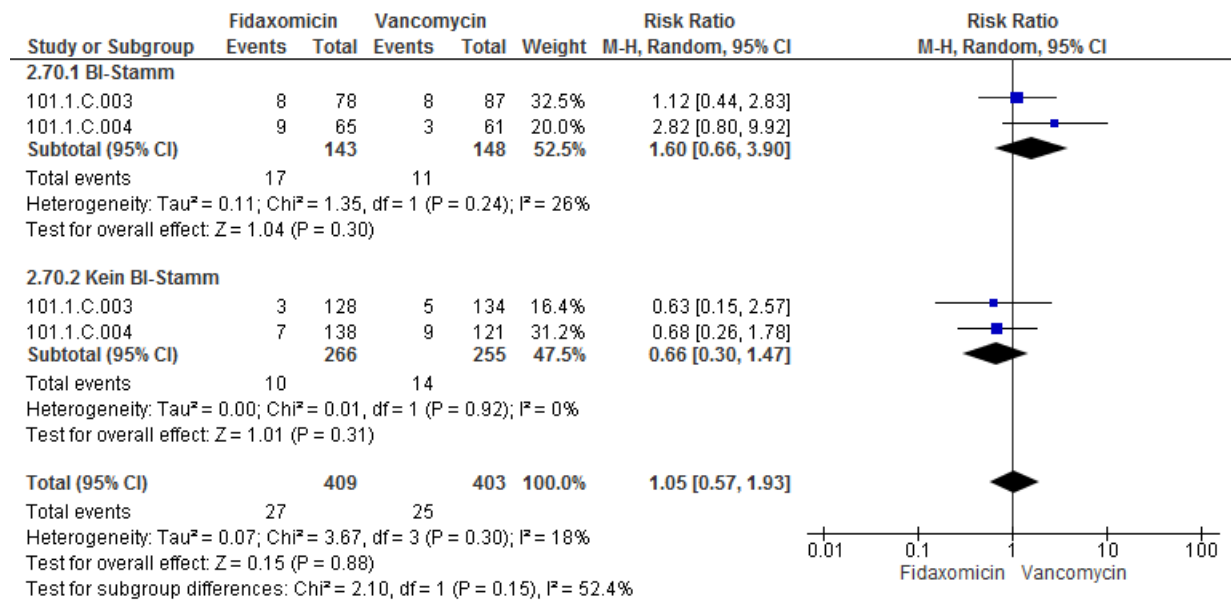


Abbildung 16: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Mortalität“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkt „Rückfall“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Rückfall					
101.1.C.003					
BI-Stamm ^c	59	16 (27,1)	67	14 (20,9)	1,30 [0,69; 2,43]
Kein BI-Stamm ^d	117	12 (10,3)	121	34 (28,1)	0,37 [0,20; 0,67]
101.1.C.004					
BI-Stamm ^c	54	12 (22,2)	50	19 (38,0)	0,58 [0,32; 1,08]
Kein BI-Stamm ^d	120	11 (9,2)	106	29 (27,4)	0,34 [0,18; 0,64]
Meta-Analyse					
BI-Stamm ^c					0,87 [0,40; 1,90] p = 0,72
Kein BI-Stamm ^d					0,35 [0,23; 0,55] p<0,00001
Interaktionstest ^b					p = 0,05
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten c: Bei den Patienten konnte der hochpathogene Erregerstamm BI/NAP1 nachgewiesen werden. d: Bei den Patienten konnte der hochpathogene Erregerstamm BI/NAP1 nicht nachgewiesen werden. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des mITT Analysis Sets.					

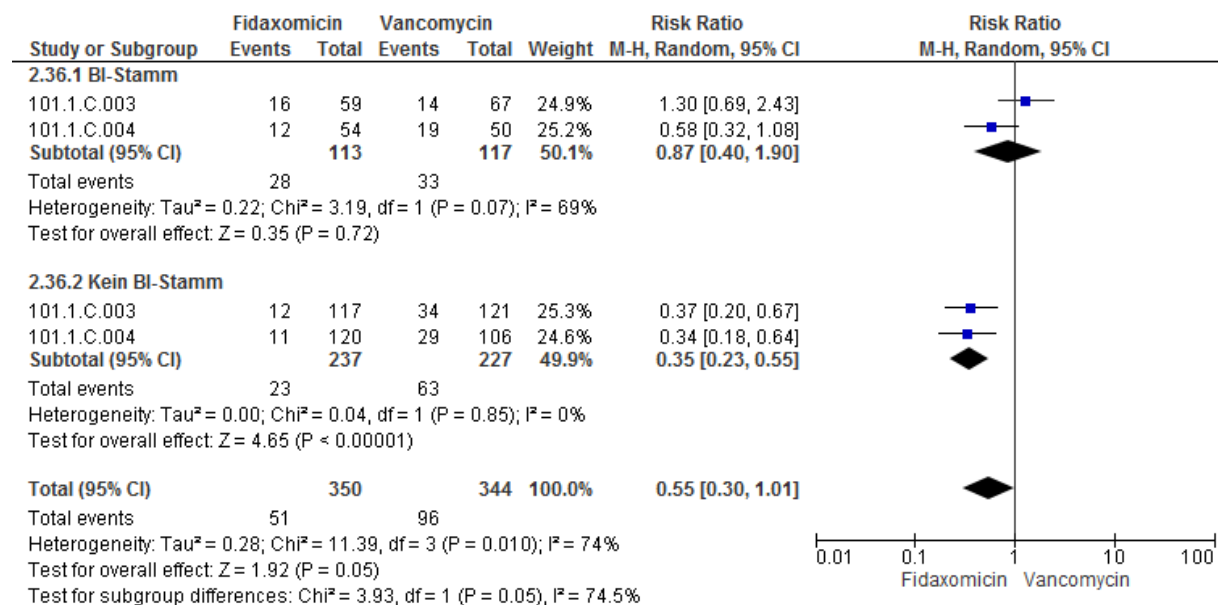


Abbildung 17: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach der „systemischen antibakteriellen Begleittherapie“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Rückfall					
101.1.C.003					
Ja ^c	135	35 (25,9)	142	48 (33,8)	0,77 [0,53; 1,11]
Nein ^d	118	4 (3,4)	123	19 (15,4)	0,22 [0,08; 0,63]
101.1.C.004					
Ja ^c	118	24 (20,3)	131	48 (36,6)	0,56 [0,36; 0,85]
Nein ^d	103	4 (3,9)	92	12 (13,0)	0,30 [0,10; 0,89]
Meta-Analyse					
Ja ^c					0,66 [0,48; 0,91] p = 0,01
Nein ^d					0,25 [0,12; 0,54] p = 0,0004
Interaktionstest ^b					p = 0,02
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten c: Die Patienten erhielten eine systemische antibakterielle Begleittherapie. d: Die Patienten erhielten keine systemische antibakterielle Begleittherapie. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des mITT Analysis Sets.					

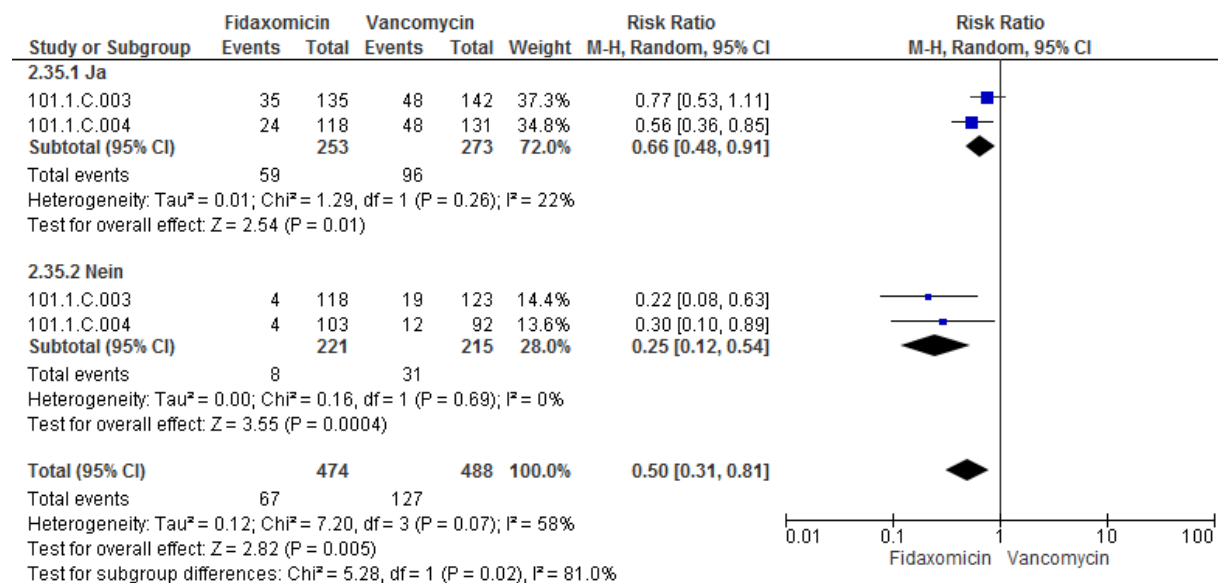


Abbildung 18: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach der „systemischen antibakteriellen Begleittherapie“ für den Endpunkt „Rückfall“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

4.3.1.3.2.1.4 Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach Krankheitsschwere für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ während der Behandlungszeit der aktivkontrollierten RCT 101.1.C.003, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Vancomycin-resistente Enterokokken					
101.1.C.003					
Schwer ^c	29	4 (13,8)	43	11 (25,6)	0,54 [0,19; 1,53] p = 0,25
Nicht schwer	106	3 (2,8)	114	29 (25,6)	0,11 [0,03 ; 0,35] p = 0,0002
101.1.C.004					
Schwer ^c	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.
Nicht schwer	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.
Meta-Analyse					
Schwer ^c	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.
Nicht schwer	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.
Interaktionstest ^b					p = 0,05
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten c: Der Schweregrad der <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion wurde anhand der ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)-Kriterien bestimmt. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

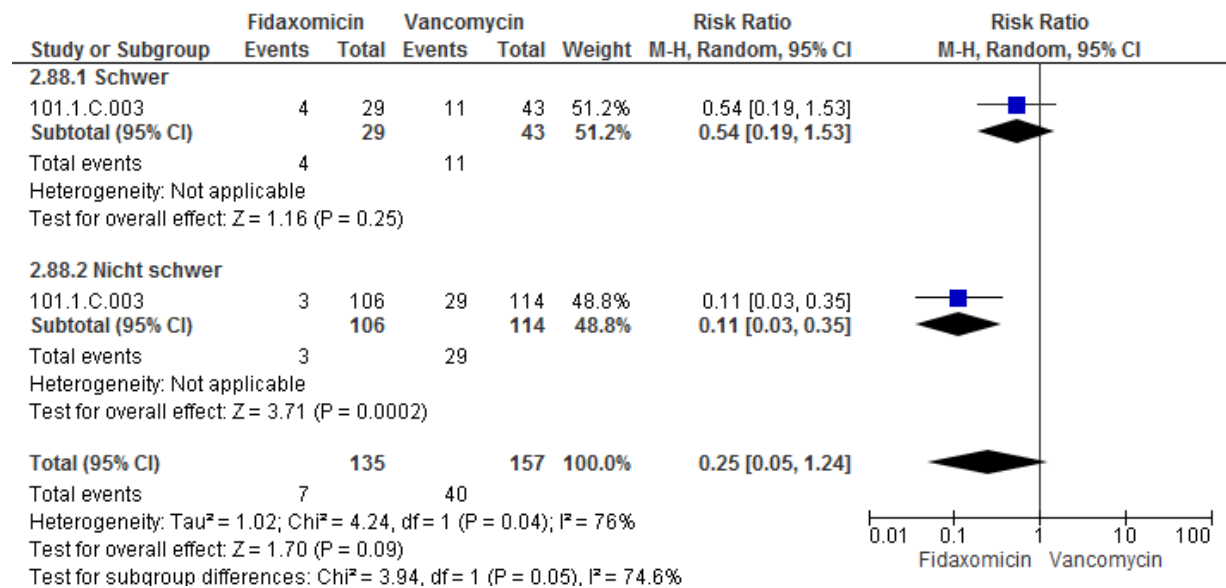


Abbildung 19: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach Krankheitsschwere für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ während der Behandlungszeit der aktivkontrollierten RCT 101.1.C.003, Fidaxomicin vs. Vancomycin

4.3.1.3.2.1.5 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunkt Studie Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
101.1.C.003					
BI-Stamm ^c	78	9 (11,5)	87	8 (9,2)	1,25 [0,51; 3,09]
Kein BI-Stamm ^d	128	5 (3,9)	134	7 (5,2)	0,75 [0,24; 2,30]
101.1.C.004					
BI-Stamm ^c	65	8 (12,3)	61	6 (9,8)	1,25 [0,46; 3,40]
Kein BI-Stamm ^d	138	7 (5,1)	121	12 (9,9)	0,51 [0,21; 1,26]
Meta-Analyse					
BI-Stamm ^c					1,25 [0,64; 2,45] p = 0,51
Kein BI-Stamm ^d					0,59 [0,29; 1,20] p = 0,15
Interaktionstest ^b					p = 0,13
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten c: Bei den Patienten konnte der hochpathogene Erregerstamm BI/NAP1 nachgewiesen werden. d: Bei den Patienten konnte der hochpathogene Erregerstamm BI/NAP1 nicht nachgewiesen werden. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Safety Analysis Sets.					

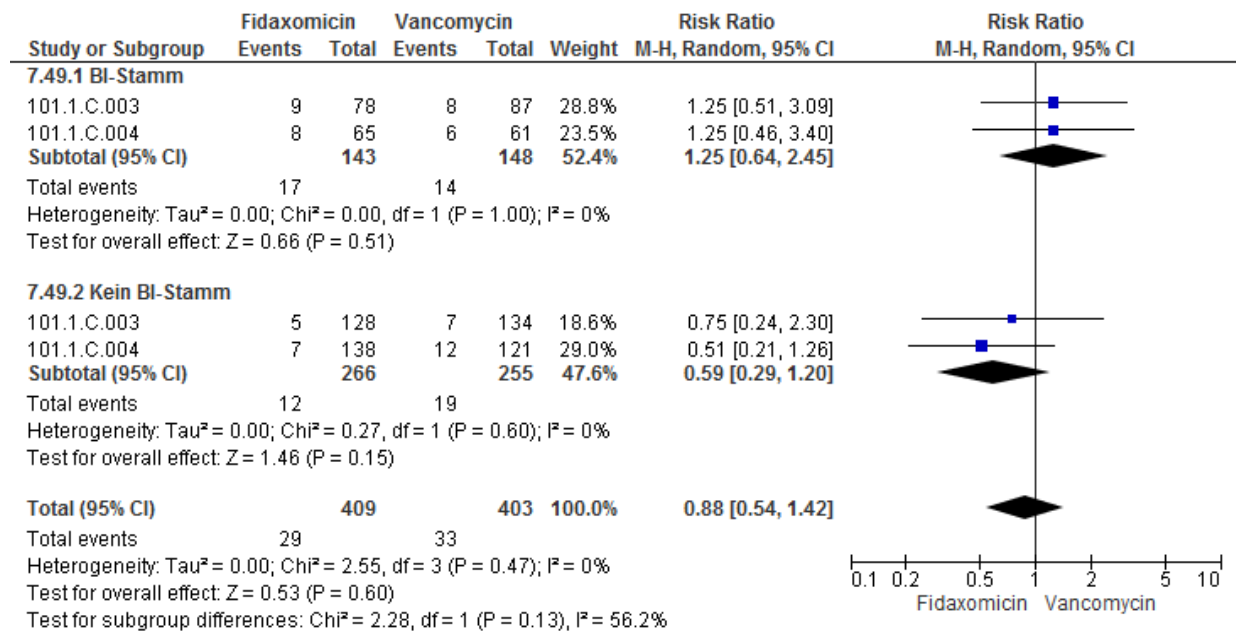


Abbildung 20: Meta-Analyse für Subgruppen der Studienpopulation nach „Pathogenität des Erregerstamms BI/NAP1“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fidaxomicin vs. Vancomycin

4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen aus randomisierten kontrollierten Studien

Wie bereits oben im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden bei Hinweisen auf oder Belegen für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011)

Wie der Tabelle 4-55 entnommen werden kann, fanden sich auf Studienpopulationsebene hinsichtlich des Endpunkts „Mortalität“ für die Subgruppen vorheriges Auftreten einer *Clostridium-difficile*-Infektion und Erregerstamm jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion. Für den Endpunkt „Rückfall“ konnten für die Subgruppen Erregerstamm und systemische antibakterielle Begleittherapie jeweils Belege für eine Interaktion erbracht werden. Bezüglich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ konnten für die Subgruppe Krankheitsschwere ein Beleg für und hinsichtlich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ für die Subgruppe Erregerstamm ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Effektschätzer und Konfidenzintervalle, die in Tabelle 4-62 dargestellt sind, sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte, die im Kapitel 4.3.1.3.1 bewertet wurden, ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens von Vancomycin-resistenten Enterokokken.

Für die weiteren Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachgewiesen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen aus den randomisierten kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Relatives Risiko, p-Wert Fidaxomicin vs. Vancomycin	p-Wert der Interaktion
Mortalität			
Vorheriges Auftreten einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion	Ja	0,34 [0,09; 1,21], p = 0,10	0,07
	Nein	1,18 [0,73; 1,92], p = 0,50	
Erregerstamm	BI – Stamm	1,60 [0,66; 3,90], p = 0,30	0,15
	Kein BI – Stamm	0,66 [0,30; 1,47], p = 0,31	
Rückfall			
Erregerstamm	BI – Stamm	0,87 [0,40; 1,90], p = 0,72	0,05
	Kein BI – Stamm	0,35 [0,23; 0,55], p < 0,00001	
Systemische antibakterielle Begleittherapie	Ja	0,66 [0,48; 0,91], p = 0,01	0,02
	Nein	0,25 [0,12; 0,54], p = 0,0004	
Vancomycin – resistente Enterokokken			
Krankheitsschwere	Schwer	0,54 [0,19; 1,53], p = 0,25	0,05
	Nicht schwer	0,11 [0,03; 0,35], p = 0,0002	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Erregerstamm	BI – Stamm	1,25 [0,64; 2,45], p = 0,51	0,13
	Kein BI – Stamm	0,59 [0,29; 1,20], p = 0,15	

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin standen zwei doppelblinde Phase-3-Studien mit insgesamt mehr als 1.100 erwachsenen Patienten zur Verfügung. In beiden Studien wurden Patienten mit einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö eingeschlossen. Die Richtigkeit der klinischen Diagnose musste jeweils durch einen positiven Nachweis des *Clostridium-difficile*-Toxins bestätigt werden.

Im Vergleich zu einer Vancomycin-Therapie erwies sich die Behandlung mit Fidaxomicin sowohl auf Studienpopulationsebene als auch bei einzelnen Subgruppenanalysen auf Studienpopulationsebene hinsichtlich der Endpunkte „Rückfall“ und „Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)“ als signifikant überlegen.

In einer gepoolten Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem Relativen Risiko (RR) von 0,55 (95 %-KI [0,42; 0,71], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Dieser wurde durch die Sensitivitätsanalyse auf Basis des enger gefassten, modifizierten Endpunkts „Rückfall“ bestätigt: RR von 0,59 (95 %-KI: [0,47; 0,76], $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$).

In der Einzelanalyse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,20 (95 %-KI: [0,09; 0,44], $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

In den Subgruppenanalysen war dieser für nicht schwer erkrankte Patienten besonders ausgeprägt: RR von 0,11 (95 %-KI: [0,03; 0,35], $p = 0,0002$).

Für die weiteren Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachgewiesen werden.

Da sich darüber hinaus keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen zeigten, können die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen werden.

Somit ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens von VRE.

Tabelle 4-63: Fidaxomicin vs. Vancomycin Zusammenfassung der Effekte auf Endpunktebene der randomisierten und kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004

Fidaxomicin vs. Vancomycin		
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI], Heterogenität [I^2]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	0,98 [0,63; 1,52] $I^2 = 0 \%$	0,92
Morbidität		
Heilung ^a	1,02 [0,97; 1,07] $I^2 = 0 \%$	0,40
Modifizierter Endpunkt Heilung	1,02 [0,96; 1,08] $I^2 = 0 \%$	0,55
Rückfall ^a	0,55 [0,42; 0,71] $I^2 = 0 \%$	< 0,00001
Modifizierter Endpunkt Rückfall	0,59 [0,47; 0,76] $I^2 = 0 \%$	< 0,0001
Ungeformte Stuhlgänge ^b	0,03 [-0,12; 0,17] $I^2 = 0 \%$	0,71
Vancomycin-resistente Enterokokken ^c	0,20 [0,09; 0,44] I^2 nicht berechenbar	< 0,0001
Erbrechen ^a	1,15 [0,75; 1,77] $I^2 = 0 \%$	0,51
Fieber ^a	1,13 [0,79; 1,62] $I^2 = 0 \%$	0,49
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse ^a	1,04 [0,96; 1,13] $I^2 = 0 \%$	0,34
Schwere unerwünschte Ereignisse ^a	1,14 [0,89; 1,46] $I^2 = 0 \%$	0,30
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	1,10 [0,90; 1,35] $I^2 = 0 \%$	0,35
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,95 [0,64; 1,40] $I^2 = 0 \%$	0,80
I^2 = Maß für die Heterogenität der Studien a: Das RR wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. b: Die <i>Standardized Mean Difference</i> wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. c: Für den Endpunkt „VRE“ wurde das RR nur auf Basis der Studie 101.1.C.003 berechnet, sodass für diesen keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte und somit auch die Berechnung der Heterogenität I^2 entfällt.		

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein
Nicht zutreffend				
Nicht zutreffend				

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Insgesamt lagen zwei randomisierte, aktivkontrollierte klinische Studien vor, die zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin in der Indikation *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö herangezogen werden konnten. Hierbei handelt es sich um zwei Phase-3-Studien mit Vancomycin als aktiver Kontrolle. Beide Studien untersuchten insgesamt 1.164 Patienten mit jeweils zwei Behandlungsgruppen für Fidaxomicin und Vancomycin. Die Studien hatten eine Behandlungsdauer von 10 Tagen gefolgt von einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen (± 2 Tage). Beide Studien waren doppelblinde und parallel durchgeführte RCT. Weder der Patient noch der Behandler waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert.

Es wurden in keiner der beiden Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für beide Studien mit „niedrig“ beurteilt.

Neben den Sicherheitsparametern wurden zusätzlich die vier Endpunkte „Heilung“, „Rückfall“, „ungeformte Stuhlgänge“ und „Vancomycin-resistente Enterokokken“ als patientenrelevant eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts „ungeformte Stuhlgänge“, des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ und des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ konnte aufgrund der Erhebungsmethode nur eine reduzierte Patientenzahl analysiert werden. Demnach konnte ein Patient hinsichtlich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ nur untersucht werden, wenn dieser eine Stuhlprobe jeweils zur Baseline und zum Therapieende eingereicht hat. Ähnliches gilt für den Endpunkt „ungeformte Stuhlgänge“. Hier gingen zum einen ein Drittel der Population nicht in die Auswertung ein. Zum anderen wurde bei fehlenden Werten ein Ersatzverfahren gewählt, wobei unklar ist, wie häufig dieses zum Einsatz kam.

Da die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse auf der subjektiven Einschätzung des Studienarztes basierte, war eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ möglich. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Insgesamt kann die Aussagekraft der Studien aufgrund ihres Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene mit der höchsten Evidenzstufe Ia beurteilt werden und ist somit als sehr hoch einzuschätzen.

Die Subgruppenanalysen waren für zwei Ebenen geplant: im ersten Schritt auf der Ebene der vollständigen Studienpopulation für diverse *a priori*- und *post-hoc*-Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA festgelegten Patientencharakteristika. Im zweiten Schritt für die Subgruppen schwer erkrankte und rekurrente Patienten. Aufgrund nur weniger Interaktionspotentiale, die zudem für die Subgruppen der schweren und rekurrenten Fälle weitgehend ohne Bedeutung waren, konnte jedoch auf Subgruppenanalysen und die damit einhergehende Reduktion der Population und Aussagekraft der Ergebnisse weitgehend verzichtet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin standen zwei qualitativ hochwertige doppelblinde Phase-3-Studien mit insgesamt mehr als 1.100 erwachsenen Patienten zur Verfügung.

Im Vergleich zu einer Vancomycin-Therapie erwies sich die Behandlung mit Fidaxomicin sowohl auf Studienpopulationsebene als auch bei einzelnen Subgruppenanalysen auf Studienpopulationsebene hinsichtlich der Endpunkte „Rückfall“ und „Vancomycin-resistente Enterokokken“ als signifikant überlegen.

In einer gepoolten Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,55 (95 %-KI: [0,42; 0,71], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Dieser wurde durch die Sensitivitätsanalyse auf Basis des enger gefassten, modifizierten Endpunkts „Rückfall“ bestätigt: RR von 0,59 (95 %-KI: [0,47; 0,76], $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$).

Rückfälle stellen nach ESCMID und wie in Modul 3, Kapitel 3.2.2. dargestellt, aufgrund des Mortalitätsrisikos, der Krankheitslast und der Kosten das größte Problem bei *Clostridium-difficile*-Infektionen dar. (Bauer 2009) Eine Halbierung ist daher als erheblicher Zusatznutzen zu werten.

Bei näherer Betrachtung dieses Endpunkts im Rahmen der Subgruppenanalysen verstärkte sich der Vorteil von Fidaxomicin weiter bei Patienten ohne BI-Erregerstamm: RR von 0,35 (95 %-KI: [0,23; 0,55], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$). Da eine Identifizierung des *Clostridium-difficile*-Stammes in der alltäglichen Praxis nicht durchgeführt wird, wird im vorliegenden Dossier auf eine weitere Unterteilung der Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, auf Subgruppenebene für den *Clostridium difficile*-Stamm verzichtet.

Der Vorteil von Fidaxomicin verstärkte sich weiterhin für die Patienten ohne systemische Antibiotika-Begleittherapie: RR von 0,25 (95 %-KI: [0,12; 0,54], $p = 0,0004$, $I^2 = 0\%$). Da die erste Maßnahme bei einer *Clostridium-difficile*-Infektion das Absetzen bestehender antibiotischer Therapien ist, stellen Patienten, bei denen dies nicht möglich ist, eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Für die Gruppe der Patienten mit systemischer Antibiotika-Begleittherapie blieb der Vorteil hinsichtlich der Rückfälle ebenfalls erhalten: RR von 0,66 (95 %-KI: [0,48; 0,91], $p = 0,01$, $I^2 = 22\%$).

In der Einzelanalyse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,20 (95 %-KI: [0,09; 0,44], $p < 0,0001$), ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

In den Subgruppenanalysen war dieser für nicht schwer erkrankte Patienten besonders ausgeprägt: RR von 0,11 (95 %-KI: [0,03; 0,35], $p = 0,0002$).

Wie in Modul 3, Kapitel 3.2.2., dargestellt, stellt die Resistenzentwicklung von Enterokokken gegenüber Vancomycin ein weiteres, gravierendes, therapeutisches Problem dar. Eine Reduktion der Resistenzraten um 80 % ist daher ebenfalls als erheblicher Zusatznutzen zu werten.

Da die Datenbasis jedoch nur aus Patienten bestand, die zu Beginn und zum Ende der Therapie eine Stuhlprobe abgeliefert hatten, und dadurch eingeschränkt war, und da außerdem Daten zu Vancomycin-resistenten Enterokokken lediglich aus einer Studie vorlagen, wurde die Ergebnissicherheit auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Somit liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin hinsichtlich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ vor, der bei nicht schwer erkrankten Patienten besonders ausgeprägt ist.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Effektschätzer, Konfidenzintervalle und Interaktionspotentiale sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens von VRE.

Für die weiteren Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachgewiesen werden.

Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene der randomisierten und kontrollierten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Studienpopulation

	Fidaxomicin vs. Vancomycin	
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI], Ereignisanteil Fidaxomicin vs. Vancomycin p-Wert Heterogenität [I²] Wahrscheinlichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	0,98 [0,63; 1,52] (6,4 % vs. 6,5 %) p = 0,92 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Morbidität		
Heilung	1,02 [0,97; 1,07] (87,9 % vs. 86,2 %) p = 0,40 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Modifizierter Endpunkt Heilung	1,02 [0,96; 1,08] (78,7 % vs. 77,2 %) p = 0,55 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Rückfall ^a	0,55 [0,42; 0,71] (14,1 % vs. 26,0 %) p < 0,00001 I ² = 0 % Beleg	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich
Modifizierter Endpunkt Rückfall	0,59 [0,47; 0,76] (17,3 % vs. 29,0 %) p < 0,0001 I ² = 0 % Beleg	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich
Ungeformte Stuhlgänge ^b	0,03 [-0,12; 0,17] p = 0,71 I ² = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Vancomycin-resistente Enterokokken ^c	0,20 [0,09; 0,44] (5,2 % vs. 25,5 %) p < 0,0001, I ² nicht berechenbar Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich

	Fidaxomicin vs. Vancomycin	
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI], Ereignisanteil Fidaxomicin vs. Vancomycin p-Wert Heterogenität [I^2] Wahrscheinlichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
Erbrechen ^a	1,15 [0,75; 1,77] (7,4 % vs. 6,3 %) p = 0,51 I^2 = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Fieber ^a	1,13 [0,79; 1,62] (10,1 % vs. 8,9 %) p = 0,49 I^2 = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse ^a	1,04 [0,96; 1,13] (68,3 % vs. 65,5 %) p = 0,34 I^2 = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Schwere unerwünschte Ereignisse ^a	1,14 [0,89; 1,46] (19,1 % vs. 16,8 %) p = 0,30 I^2 = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	1,10 [0,90; 1,35] (25,7 % vs. 23,3 %) p = 0,35 I^2 = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,95 [0,64; 1,40] (8,0 % vs. 8,4 %) p = 0,80 I^2 = 0 % Beleg	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
I^2 = Maß für die Heterogenität der Studien a: Das RR wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. b: Die <i>Standardized Mean Difference</i> wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. c: Für den Endpunkt „VRE“ wurde das RR nur auf Basis der Studie 101.1.C.003 berechnet, sodass für diesen keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte und somit auch die Berechnung der Heterogenität I^2 entfällt.		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei schweren Krankheitsverläufen	erheblich
<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei rekurrenten Krankheitsverläufen	erheblich
Gesamtpopulation mit Zusatznutzen	
<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen	erheblich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Studie 101.1.C.003

Studienbericht: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a)

Publikationen (alphabetisch geordnet):

- Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, Fawley WN, Kuijper EJ, Gorbach SL. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:149-53. (Bauer 2012)
- Bauer, M.P.; Miller, M.; Gerding, D.N.; Kuijper, E.J.; Gorbach, S.L. Renal failure, fever, and leukocytosis all predict treatment failure in *Clostridium difficile* infection (CDI), but renal failure is the only predictor of recurrent CDI. *Clinical Microbiology and Infection* 2011, 17, A2-A3. (Bauer 2011)
- Cornely OA, Miller M, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2012, 18, 672. (Cornely 2012c)
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, Esposito R, Louie TJ, Stoesser NE, Young BC, Angus BJ, Gorbach SL, Peto TE; Study 003/004 Teams. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:93-103. (Crook 2012b)

- Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:104-9. (Figueroa 2012)
- Gerding D, Crook D, Miller M, Louie T, Cornely O, Peto T, Gorbach S. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection treated with fidaxomicin or vancomycin. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012, 60, S144-S145. (Gerding 2012)
- Golan Y, Louie TJ, Weiss K, Mullane K, Kean Y, Lentnek A, Gorbach S, Miller M. *Clostridium difficile* recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. *Clinical Microbiology and Infection* 2011, 17, -S577. (Golan 2011a)
- Golan Y, Mullane K, Louie TJ, Miller M, Weiss K, Lentnek A, Kean Y, Shue YK, Gorbach S. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2011, 17, S100-S101. (Golan 2011b)
- Golan Y, Louie TJ, Miller M, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Robinson JM, Sears PS, Shue YK, Gorbach SL. Risk of recurrence and time to recurrence following treatment of *Clostridium difficile* infection: Patient characteristics and the differential effect of fidaxomicin vs. vancomycin. *Gastroenterology* 2011, 140, (5), S360-S361. (Golan 2011c)
- Louie T, Golan Y, Mullane K, Miller M, Crook D, Lentnek A, Kean Y, Gorbach S. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2012, 18, 671-672. (Louie 2012b)
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM *et al.* Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:422-31. (Louie 2011)
- Miller MA, Kuijper EJ, Gerding DN, Gorbach S. Three simple ESCMID severity criteria predict poor cure rate and slower resolution of diarrhea in *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2010, 16, S717-S718. (Miller 2010)
- Mullane K, Golan Y, Crook D, Cornely O, Miller M, Louie T, Gorbach S. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Medicine* 2012, 7, S58-S59. (Mullane 2012)
- Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:121-6. (Nerandzic 2012)

- Weiss K, Louie T, Miller M, Mullane K, Crook D, Esposito R, Gorbach S. Effect of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists (H2ra) on response to therapy with fidaxomicin or vancomycin in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection 2011 acg presidential poster. American Journal of Gastroenterology 2011, 106, -S403. (Weiss 2011)

Studie 101.1.C.004

Studienbericht: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)

Publikationen (alphabetisch geordnet):

- Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, Fawley WN, Kuijper EJ, Gorbach SL. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:149-53. (Bauer 2012)
- Bauer MP, Miller M, Gerding DN, Kuijper EJ, Gorbach SL. Renal failure, fever, and leukocytosis all predict treatment failure in *Clostridium difficile* infection (CDI), but renal failure is the only predictor of recurrent CDI. Clinical Microbiology and Infection 2011, 17, A2-A3. (Bauer 2011)
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases 2012 Apr;12(4):281-9. (Cornely 2012b)
- Cornely OA, Miller M, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. Clinical Microbiology and Infection 2012, 18, 672. (Cornely 2012c)
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, Esposito R, Louie TJ, Stoesser NE, Young BC, Angus BJ, Gorbach SL, Peto TE; Study 003/004 Teams. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:93-103. (Crook 2012b)
- Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with

fidaxomicin or vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55 Suppl 2:104-9. (Figuerola 2012)

- Gerding D, Crook D, Miller M, Louie T, Cornely O, Peto T, Gorbach S. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection treated with fidaxomicin or vancomycin. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012, 60, S144-S145. (Gerding 2012)
- Golan Y, Louie T, Weiss K, Mullane K, Kean Y, Lentnek A, Gorbach S, Miller M. *Clostridium difficile* recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. *Clinical Microbiology and Infection* 2011, 17, -S577. (Golan 2011a)
- Golan Y, Mullane K, Louie T, Miller M, Weiss K, Lentnek A, Kean Y, Shue YK, Gorbach S. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2011, 17, S100-S101. (Golan 2011b)
- Louie T, Golan Y, Mullane K, Miller M, Crook D, Lentnek A, Kean Y, Gorbach S. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2012, 18, 671-672. (Louie 2012b)
- Mullane K, Golan Y, Crook D, Cornely O, Miller M, Louie T, Gorbach S. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Medicine* 2012, 7, S58-S59. (Mullane 2012)
- Weiss K, Louie T, Miller M, Mullane K, Crook D, Esposito R, Gorbach S. Effect of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists (H2ra) on response to therapy with fidaxomicin or vancomycin in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection 2011 acg presidential poster. *American Journal of Gastroenterology* 2011, 106, -S403. (Weiss 2011)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Alowayesh, M.S.; Holdford, D.; Harpe, S.E., 2012. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of fidaxomicin and vancomycin in the treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) from a hospital perspective. *Val.Health*, 15, (4), -A243.
2. Astellas Pharma Europe., 2012a Oktober. Fachinformation Difclir 200 mg Filmtabletten.
3. Astellas Pharma Europe., 23-5-2012b. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of *Clostridium Difficile* Infection in adults receiving immunosuppressive therapy. Protocol for Phase IIIb/IV study of Fidaxomicin.
4. Barbut, F.; Richard, A.; Hamadi, K.; Chomette, V.; Burghoffer, B.; Petit, J.C., 2000. Epidemiology of recurrences or reinfections of Clostridium difficile-associated diarrhea. *J.Clin.Microbiol.*, 38, (6), 2386-2388.
5. Bauer, M.P.; Hensgens, M.P.; Miller, M.A.; Gerding, D.N.; Wilcox, M.H.; Dale, A.P. et al., 2012. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of Clostridium difficile infection if measured on day of diagnosis. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S149-S153.
6. Bauer, M.P.; Kuijper, E.J.; van Dissel, J.T., 2009. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin.Microbiol.Infect.*, 15, (12), 1067-1079.
7. Bauer, M.P.; Miller, M.; Gerding, D.N.; Kuijper, E.J.; Gorbach, S.L., 2011. Renal failure, fever, and leukocytosis all predict treatment failure in Clostridium difficile infection (CDI), but renal failure is the only predictor of recurrent CDI. *Clin.Microbiol.Infect.*, 17, A2-A3.
8. Blackwelder, W.C., 1982. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin.Trials*, 3, (4), 345-353.
9. Chen, L.F.; Anderson, D.J., 2012. Efficacy and safety of fidaxomicin compared with oral vancomycin for the treatment of adults with Clostridium difficile-associated diarrhea: data from the OPT-80-003 and OPT-80-004 studies. *Future Microbiol.*, 7, (6), 677-683.
10. Cheng, A.C.; Ferguson, J.K.; Richards, M.J.; Robson, J.M.; Gilbert, G.L.; McGregor, A. et al., 2011. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Med.J.Aust.*, 194, (7), 353-358.

11. Citron, D.M.; Babakhani, F.; Goldstein, E.J.C.; Nagaro, K.; Sambol, S.; Sears, P. et al., 2009. Typing and susceptibility of bacterial isolates from the fidaxomicin (OPT-80) phase II study for *C. difficile* infection. *Anaerobe*, 15, (6), 234-236.
12. ClinicalTrials.gov., 2005. OPT-80 in clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00097422?term=OPT-80&rank=1> [Zugriff:08.01.2013]
13. ClinicalTrials.gov., 2011a. Fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00314951?term=fidaxomicin+OR+OPT-80+OR+PAR-101&phase=123> [Zugriff: 07.01.2013]
14. ClinicalTrials.gov., 2011b. PAR-101/OPT-80 versus vancomycin for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00468728?term=fidaxomicin+OR+OPT-80+OR+PAR-101&phase=123&rank=1> [Zugriff: 07.01.2013]
15. ClinicalTrials.gov., 2012a. Fidaxomicin to prevent clostridium difficile colonization. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552668?term=%E2%80%9CFidaxomicin%E2%80%9D+OR+%E2%80%9COPT-80%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CPAR-101%E2%80%9D&phase=123&rank=5> [Zugriff: 07.01.2013]
16. ClinicalTrials.gov., 2012b. Safety and efficacy of fidaxomicin versus placebo for prophylaxis against clostridium difficile-associated diarrhea in adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation (DEFLECT-1). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01691248?term=%E2%80%9CFidaxomicin%E2%80%9D+OR+%E2%80%9COPT-80%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CPAR-101%E2%80%9D&phase=123&rank=2> [Zugriff: 07.01.2013]
17. Cohen, S.H.; Gerding, D.N.; Johnson, S.; Kelly, C.P.; Loo, V.G.; McDonald, L.C. 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). *Infect.Contr.Hosp.Epidemiol.*, 31, (5), 431-455.
18. Cornely, O.A.; Crook, D.; Esposito, R.; Poirier, A.; Somero, M.; Weiss, K. et al., 2012a. *Clostridium difficile* infection in seven European countries and North America: Fidaxomicin vs. vancomycin therapy. *Clin.Microbiol.Infect.*, 18, 113.
19. Cornely, O.A.; Crook, D.W.; Esposito, R.; Poirier, A.; Somero, M.S.; Weiss, K. et al., 2012b. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect.Dis.*, 12, (4), 281-289.

20. Cornely, O.A.; Miller, M.; Fantin, B.; Mullane, K.; Kean, Y.; Gorbach, S., 2012c. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin.Microbiol.Infect.*, 18, 672.
21. Cornely, O.A.; Miller, M.A.; Louie, T.J.; Crook, D.W.; Gorbach, S.L., 2012d. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S154-S161.
22. Crook, D.; Cornely, O.; Esposito, R.; Poirier, A.; Somero, M.; Weiss, K. et al., 2012a. *Clostridium difficile* in 7 European countries and North America: Fidaxomicin vs vancomycin therapy. *Int.J.Infect.Dis.*, 16, -e242.
23. Crook, D.W.; Walker, A.S.; Kean, Y.; Weiss, K.; Cornely, O.A.; Miller, M.A. et al., 2012b. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S93-103.
24. Deeks, J.; Higgins, J., 2010 August. Statistical algorithms in Review Manager 5.
25. Donskey, C.; Miller, M.; Crook, D.; Sears, P.; Gorbach, S., 2012. Plasma vancomycin concentrations in patients with *Clostridium difficile* infection taking oral vancomycin. *Clin.Microbiol.Infect.*, 18, 444-445.
26. Duggan, S.T., 2011. Fidaxomicin: in *Clostridium difficile* infection. *Drugs*, 71, (18), 2445-2456.
27. European Medicines Agency., 2010. Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500079928.pdf [Zugriff: 18.11.2011]
28. Eyre, D.W.; Walker, A.S.; Griffiths, D.; Wilcox, M.H.; Wyllie, D.H.; Dingle, K.E. et al., 2012. *Clostridium difficile* Mixed Infection and Reinfection. *J.Clin.Microbiol.*, 50, (1), 142-144.
29. Figueroa, I.; Johnson, S.; Sambol, S.P.; Goldstein, E.J.; Citron, D.M.; Gerding, D.N., 2012. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S104-S109.
30. Food and Drug Administration., 1997. Guidance for industry: Evaluating clinical studies of antimicrobials in the division of anti-infective drug products. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071162.pdf> [Zugriff: 04.11.2011]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)., 2011. 5. Kapitel der Verfahrensordnung: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)., 5-4-2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-007.
33. Gerding, D.; Crook, D.; Miller, M.; Louie, T.J.; Cornely, O.; Peto, T. et al., 2012. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection treated with fidaxomicin or vancomycin. *J.Am.Ger.Soc.*, 60, S144-S145.
34. Golan, Y.; Louie, T.J.; Weiss, K.; Mullane, K.; Kean, Y.; Lentnek, A. et al., 2011a. *Clostridium difficile* recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. *Clin.Microbiol.Infect.*, 17, -S577.
35. Golan, Y.; Mullane, K.; Louie, T.J.; Miller, M.; Weiss, K.; Lentnek, A. et al., 2011b. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin.Microbiol.Infect.*, 17, S100-S101.
36. Golan, Y.; Louie, T.J.; Miller, M.; Mullane, K.M.; Weiss, K.; Lentnek, A. et al., 2011c. Risk of recurrence and time to recurrence following treatment of *Clostridium difficile* infection: Patient characteristics and the differential effect of fidaxomicin vs. vancomycin. *Gastroenterology*, 140, (5), S360-S361.
37. Goldstein, E.J.; Babakhani, F.; Citron, D.M., 2012. Antimicrobial activities of fidaxomicin. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S143-S148.
38. Goldstein, E.J.; Citron, D.M.; Sears, P.; Babakhani, F.; Sambol, S.P.; Gerding, D.N., 2011. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT-80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 55, (11), 5194-5199.
39. Grant, E.M., 2011. Fidaxomicin: New therapy for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Formulary*, 46, (8), 297-308.
40. Hausmann, J.; Zeuzem, S.; Schroder, O., 2011. Fidaxomicin-the next step? A new narrow-spectrum macrocyclic antibiotic for the management of *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 141, (3), 1116-1118.
41. Health Protection Agency (HPA)., 2008 Dezember. *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. URL: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1232006607827 [Zugriff: 09.01.2011]
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)., 9-11-2009. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression Abschlussbericht A05-20C. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf [13.09.2012]

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)., 23-9-2011. Allgemeine Methoden Version 4.0. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [Zugriff: 13.09.2012]
44. Johnson, S.; Crook, D.W.; Cornely, O.A.; High, K.P.; Miller, M.; Gorbach, S.L., 2010. Randomized clinical trial in Clostridium difficile infection confirms superiority of fidaxomicin over vancomycin. *Gastroenterology*, 139, (1), -e17.
45. Lagrotteria, D.; Holmes, S.; Smieja, M.; Smaill, F.; Lee, C., 2006. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin.Infect.Dis.*, 43, (5), 547-552.
46. Louie, T.J.; Cannon, K.; Byrne, B.; Emery, J.; Ward, L.; Eyben, M. et al., 2012a. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S132-S142.
47. Louie, T.J.; Cannon, K.; Denis, M.S.; Byrne, B.; Ward, L., 2010. Quantitative real-time PCR measurement of the impact of fidaxomicin or vancomycin treatment of Clostridium difficile infection on the intestinal microbiome, compared with normal controls. *Clin.Microbiol.Infect.*, 16, -S166.
48. Louie, T.J.; Emery, J.; Krulicki, W.; Byrne, B.; Mah, M., 2009a. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 53, (1), 261-263.
49. Louie, T.J.; Golan, Y.; Mullane, K.; Miller, M.; Crook, D.; Lentnek, A. et al., 2012b. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in Clostridium difficile infection. *Clin.Microbiol.Infect.*, 18, 671-672.
50. Louie, T.J.; Miller, M.; Donskey, C.; Mullane, K.; Goldstein, E.J., 2009b. Clinical outcomes, safety, and pharmacokinetics of OPT-80 in a phase 2 trial with patients with Clostridium difficile infection. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 53, (1), 223-228.
51. Louie, T.J.; Miller, M.A.; Mullane, K.M.; Weiss, K.; Lentnek, A.; Golan, Y. et al., 2011. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N.Engl.J.Med.*, 364, (5), 422-431.
52. Louie, T.J.; Mullane, K.M.; Weiss, K.; Lentnek, A.; Golan, Y.; Gorbach, S. et al., 2009c. A randomised, double-blind clinical trial of OPT-80 versus vancomycin in Clostridium difficile infection. *Clin.Microbiol.Infect.*, 15, S33-S34.
53. Makuch, R.; Simon, R., 1978. Sample size requirements for evaluating a conservative therapy. *Cancer Treat.Rep.*, 62, (7), 1037-1040.

54. Miller, M.A.; Kuijper, E.J.; Gerding, D.N.; Gorbach, S., 2010. Three simple ESCMID severity criteria predict poor cure rate and slower resolution of diarrhea in *Clostridium difficile* infection. *Clin.Microbiol.Infect.*, 16, S717-S718.
55. Miller, M.; Mullane, K.M.; Weiss, K.; Lentnek, A.; Golan, Y.; Gorbach, S. et al., 2009. Opt-80 versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: Results of a randomized clinical trial. *Gastroenterology*, 136, (5), -A115.
56. Mullane, K.M.; Gorbach, S., 2011a. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev.Anti Infect.Ther.*, 9, (7), 767-777.
57. Mullane, K.M.; Miller, M.A.; Weiss, K.; Lentnek, A.; Golan, Y.; Sears, P.S. et al., 2011b. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin.Infect.Dis.*, 53, (5), 440-447.
58. Mullane, K.; Golan, Y.; Crook, D.; Cornely, O.; Miller, M.; Louie, T. et al., 2012. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *J.Hosp.Med.*, 7, S58-S59.
59. Musher, D.M.; Logan, N.; Bressler, A.M.; Johnson, D.P.; Rossignol, J.F., 2009. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin.Infect.Dis.*, 48, (4), e41-e46.
60. Nerandzic, M.M.; Mullane, K.; Miller, M.A.; Babakhani, F.; Donskey, C.J., 2012. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S121-S126.
61. O'Neill, G.L.; Beaman, M.H.; Riley, T.V., 1991. Relapse versus reinfection with *Clostridium difficile*. *Epidemiol.Infect.*, 107, (3), 627-635.
62. Optimer Pharmaceuticals Inc., 29-12-2005. Studienbericht zur Studie OPT-80 Phase 2A: An Open-Label, Dose Ranging, Randomized Clinical Evaluation of OPT-80 in Patients with *Clostridium difficile*-associated Diarrhea (CDAD). *Clinical Study Report*.
63. Optimer Pharmaceuticals Inc., 17-6-2010a. Studienbericht zur Studie 101.1.C.003: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Clinical Study Report*.
64. Optimer Pharmaceuticals Inc., 4-6-2010b. Studienbericht zur Studie 101.1.C.004: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg

Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Clinical Study Report*.

65. Optimer Pharmaceuticals Inc., 12-12-2012a. Amendment 2 zum Studienprotokoll der Studie OPT-80-302 (DEFLECT-1): A Phase 3b Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin for Prophylaxis against *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Protocol*.
66. Optimer Pharmaceuticals Inc., 2012b. Auflistung der Amendments zum Studienprotokoll der Studie OPT-80-302 Phase 3b (DEFLECT-1): A Phase 3b Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin for Prophylaxis against *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Amendment history to protocol OPT-80-302 Phase 3b*.
67. Pelaez, T.; Alcalá, L.; Alonso, R.; Rodríguez-Creixems, M.; García-Lechuz, J.M.; Bouza, E., 2002. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46, (6), 1647-1650.
68. Petrella, L.A.; Sambol, S.P.; Cheknis, A.; Nagaro, K.; Kean, Y.; Sears, P.S. et al., 2012. Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic C. difficile BI strain. *Clin. Infect. Dis.*, 55, (3), 351-357.
69. Robert Koch-Institut (RKI), 15-6-2009. Epidemiologisches Bulletin: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte. Nr. 24, 233-242.
70. Sclar, D.A.; Robison, L.M.; Oganov, A.M.; Schmidt, J.M.; Bowen, K.A.; Castillo, L.V., 2012. Fidaxomicin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: epidemiological method for estimation of warranted price. *Clin. Drug Invest.*, 32, (8), e17-e24.
71. Sears, P.; Crook, D.W.; Louie, T.J.; Miller, M.A.; Weiss, K., 2012. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.*, 55 Suppl 2, S116-S120.
72. Sears, P.S.; Crook, D.W.; Louie, T.J.; Miller, M.; Weiss, K., 2011. High Fecal and low plasma levels of fidaxomicin and metabolite OP-1118 in patients with C. Difficile infection: Combined results of two phase 3 trials. *Gastroenterology*, 140, (5), -S571.
73. Simon, A.; Gröger, N.; Engelhart, S.; Molitor, G.; Exner, M.; Bode, U. et al., 2004. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) - Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. *Hyg. Med.*, 29, (7/8), 259-275.
74. Tannock, G.W.; Munro, K.; Taylor, C.; Lawley, B.; Young, W.; Byrne, B. et al., 2010. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel

- microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. *Microbiol.*, 156, (Pt 11), 3354-3359.
75. Teasley, D.G.; Gerding, D.N.; Olson, M.M.; Peterson, L.R.; Gebhard, R.L.; Schwartz, M.J. et al., 1983. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*, 2, (8358), 1043-1046.
76. Vogel, F.; Scholz, H.; Al-Nawas, B.; Elies, W.; Kresken, M.; Lode, H. et al., 2002. [Rational use of oral antibiotics. Findings of an expert commission of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy]. *Med.Monatsschr.Pharm.*, 25, (6), 193-204.
77. Weiss, K.; Allgren, R.L.; Sellers, S., 2012. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S110-S115.
78. Weiss, K.; Louie, T.; Miller, M.; Mullane, K.; Crook, D.; Esposito, R. et al., 2011. Effect of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists (H2ra) on response to therapy with fidaxomicin or vancomycin in hospitalized patients with Clostridium difficile infection 2011 acg presidential poster. *Am.J.Gastroenterol.*, 106, -S403.
79. Wilcox, M.H.; Fawley, W.N.; Settle, C.D.; Davidson, A., 1998. Recurrence of symptoms in Clostridium difficile infection--relapse or reinfection? *J.Hosp.Infect.*, 38, (2), 93-100.
80. World Health Organization (WHO)., 2012a. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: OPT-80 in clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00097422> [Zugriff:08.01.2013]
81. World Health Organization (WHO)., 2012b. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: Fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00314951> [Zugriff: 07.01.2013]
82. World Health Organization (WHO)., 2012c. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: PAR-101/OPT-80 versus vancomycin for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00468728> [Zugriff: 07.01.2013]
83. World Health Organization (WHO)., 2012d. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: Fidaxomicin to prevent clostridium difficile colonization. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01552668> [Zugriff: 07.01.2013]
84. World Health Organization (WHO)., 2012e. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: Safety and efficacy of fidaxomicin versus placebo for prophylaxis against

clostridium difficile-associated diarrhea in adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation (DEFLECT-1). URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01691248> [Zugriff: 07.01.2013]

85. World Health Organization (WHO)., 2012f. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal: A Phase IIIb/IV randomized, controlled, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare the efficacy of fidaxomicin to vancomycin in the sustained clinical cure of clostridium difficile infection in adults receiving immunosuppressive therapy. - Freedom Study. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000531-88-SE> [Zugriff: 07.01.2013]
86. Zar, F.A.; Bakkanagari, S.R.; Moorthi, K.M.; Davis, M.B., 2007. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin.Infect.Dis.*, 45, (3), 302-307.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname		MEDLINE®	
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog® DataStar®	
Datum der Suche		23.10.2012	
Zeitsegment		1950 bis 2012 KW 43	
Suchfilter		Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision) entsprechend der Syntax für ProQuest® Dialog® DataStar®	
No.	Database	Suchbegriffe	Treffer
1	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	Sprache = Deutsch OR Sprache = Englisch	18.416.027
2	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	Fidaxo*	76
3	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	OPT-80*	34
4	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	OP-1118*	6
5	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	PAR-101*	7
6	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	Dificlir	0
7	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	95
8	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	Dokumententyp = RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	332.461
9	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	Dokumententyp = CONTROLLED CLINICAL TRIAL	84.615
10	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	drug-therapy.ALL.	1.621.523
11	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	Trial*.TI.	150.133
12	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	trial*.AB.	479.491
13	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	control*.TI.	334.561
14	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	control*.AB.	2.188.284
15	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	random*.TI.	100.168
16	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	random*.AB.	604.294
17	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	groups.TI.	152.568
18	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	groups.AB.	2.122.751
19	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	placebo.TI.	23.077
20	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	placebo.AB.	139.806
21	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	5.326.604
22	MEDLINE® - 1950 bis aktuell	1 AND 7 AND 21	70

Datenbankname		Embase [®] , Embase [®] Alert	
Suchoberfläche		ProQuest [®] Dialog [®] DataStar [®]	
Datum der Suche		23.10.2012	
Zeitsegment		Embase [®] : 1947 bis 2012 KW 43 Embase [®] Alert: 2012 KW 35 bis 2012 KW 43	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) – Combination of terms with the best sensitivity (keeping specificity ≥ 50) entsprechend der Syntax für ProQuest [®] Dialog [®] DataStar [®]	
Nr.	Datenbank	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Embase [®] , Embase [®] Alert	fidaxo*	217
2	Embase [®] , Embase [®] Alert	OPT-80*	107
3	Embase [®] , Embase [®] Alert	OP-1118*	18
4	Embase [®] , Embase [®] Alert	PAR-101*	43
5	Embase [®] , Embase [®] Alert	Dificlir	3
6	Embase [®] , Embase [®] Alert	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	296
7	Embase [®] , Embase [®] Alert	random*.TI.	125.549
8	Embase [®] , Embase [®] Alert	random*.AB.	771.257
9	Embase [®] , Embase [®] Alert	„clinical trial“.TI.	28.027
10	Embase [®] , Embase [®] Alert	„clinical trial“.AB.	73.742
11	Embase [®] , Embase [®] Alert	Begrenzen auf: Klinische Studien	1.054.872
12	Embase [®] , Embase [®] Alert	trial*.TI.	203.201
13	Embase [®] , Embase [®] Alert	trial*.AB.	642.720
14	Embase [®] , Embase [®] Alert	control*.TI.	419.438
15	Embase [®] , Embase [®] Alert	control*.AB.	2.852.730

16	Embase [®] , Embase [®] Alert	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	4.316.457
17	Embase [®] , Embase [®] Alert	Sprache = Deutsch OR Sprache = Englisch	22.974.152
18	Embase [®] , Embase [®] Alert	6 AND 16 AND 17	62

Datenbankname		The Cochrane Library	
Suchoberfläche		http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)	
Datum der Suche		23.10.2012	
Zeitsegment		Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews): 2005 bis 2012 KW 43 Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews): 1994 bis 2012 KW 43 Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): 1894 bis 2012 KW 43 Health Technology Assessment Database (Technology Assessments): 1989 bis 2012 KW 43	
Nr.	Datenbank	Suchbegriffe	Ergebnis
1	The Cochrane Library	„fidaxo* [TITLE, ABSTRACT OR KEYWORDS] OR “OPT-80 [TITLE, ABSTRACT OR KEYWORDS] OR “PAR-101 [TITLE, ABSTRACT OR KEYWORDS] OR “Dificlir [TITLE, ABSTRACT OR KEYWORDS]	5
Treffer		Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews): 1 Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews): 0 Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): 4 Health Technology Assessment Database (Technology Assessments): 0	

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.01.2012
Suchstrategie	Advanced Search: "Fidaxomicin [SEARCH TERM] OR "OPT-80 [SEARCH TERM] OR "PAR-101 [SEARCH TERM] AND "Phase II OR "Phase III OR "Phase IV [PHASE]
Treffer	3

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	Netzadresse abgeschaltet.
Suchstrategie	
Treffer	

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.08.2011
Suchstrategie	Advanced Search: Fidaxomicin OR OPT-80 OR PAR-101 [Intervention], All [recruiting status]
Treffer	3

Ein Update der Suchen erfolgte am 26.10.2012. Dabei fanden sich in dem Studienregister *clinicaltrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>) insgesamt sechs Treffer, von denen jedoch nur zwei Studien als relevant einzustufen waren. Bei der Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der *World Health Organization* (WHO) ergaben sich insgesamt acht Treffer, wobei auch hier nur zwei Studien als relevant eingestuft werden konnten. Gemäß den Angaben auf der Website des G-BA steht die Informationsplattform *clinicalstudyresults.org* (<http://www.clinicalstudyresults.org>) seit Ende 2011 nicht mehr zur Verfügung. Daher ist gemäß dem G-BA eine Abfrage in dieser nicht mehr erforderlich. Zudem wurde firmenintern nach entsprechenden laufenden Studien recherchiert.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Ausschlussgrund A2 (Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation) (alphabetisch geordnet):

1. Alowayesh MS, Holdford D, Harpe SE. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of fidaxomicin and vancomycin in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI) from a hospital perspective. Value in Health 2012, 15, (4), -A243. (Alowayesh 2012)
2. Chen LF, Anderson DJ. Efficacy and safety of fidaxomicin compared with oral vancomycin for the treatment of adults with Clostridium difficile-associated diarrhea: data from the OPT-80-003 and OPT-80-004 studies. Future microbiology 2012, 7, (6), 677-683. (Chen 2012)
3. Cornely OA, Crook D, Esposito R, Poirier A, Somero M, Weiss K, Sears P, Gorbach S. Clostridium difficile infection in seven European countries and North America: Fidaxomicin vs. vancomycin therapy. Clinical Microbiology and Infection 2012, 18, 113. (Cornely 2012a)
4. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:154-61. (Cornely 2012d)
5. Crook D, Cornely O, Esposito R, Poirier A, Somero M, Weiss K, Tillotson G. Clostridium difficile in 7 European countries and North America: Fidaxomicin vs vancomycin therapy. International Journal of Infectious Diseases 2012, 16, -e242. (Crook 2012a)
6. Donskey C, Miller M, Crook D, Sears P, Gorbach S. Plasma vancomycin concentrations in patients with Clostridium difficile infection taking oral vancomycin. Clinical Microbiology and Infection 2012, 18, 444-445. (Donskey 2012)
7. Duggan ST. Fidaxomicin: in Clostridium difficile infection. Drugs 2011, 71, (18), 2445-2456. (Duggan 2011)
8. Goldstein EJ, Babakhani F, Citron DM. Antimicrobial activities of fidaxomicin. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:143-8. (Goldstein 2012)
9. Goldstein EJ, Citron DM, Sears P, Babakhani F, Sambol SP, Gerding DN. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT-80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against Clostridium difficile

- infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011 Nov;55(11):5194-9. (Goldstein 2011)
10. Grant EM. Fidaxomicin: New therapy for Clostridium difficile associated diarrhea. Formulary 2011, 46, (8), 297-308. (Grant 2011)
 11. Hausmann J, Zeuzem S, Schroder O. Fidaxomicin-the next step? A new narrow-spectrum macrocyclic antibiotic for the management of Clostridium difficile infection. Gastroenterology 2011, 141(3):1116-1118. (Hausmann 2011)
 12. Johnson S, Crook DW, Cornely OA, High KP, Miller M, Gorbach SL. Randomized clinical trial in Clostridium difficile infection confirms superiority of fidaxomicin over vancomycin. Gastroenterology 2010, 139, (1), -e17. (Johnson 2010)
 13. Louie T, Cannon K, Denis MS, Byrne B, Ward L. Quantitative real-time PCR measurement of the impact of fidaxomicin or vancomycin treatment of Clostridium difficile infection on the intestinal microbiome, compared with normal controls. Clinical Microbiology and Infection 2010, 16, -S166. (Louie 2010)
 14. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, Krulicki W. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:132-42. (Louie 2012a)
 15. Louie TJ, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK, Miller MA. A randomised, double-blind clinical trial of OPT-80 versus vancomycin in Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2009, 15, S33-S34. (Louie 2009c)
 16. Miller M, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK, Louie TJ. Opt-80 versus vancomycin in Clostridium difficile infection: Results of a randomized clinical trial. Gastroenterology 2009, 136, (5), -A115. (Miller 2009)
 17. Mullane KM, Gorbach S. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. Expert Rev Anti Infect. Ther 2011, 9, (7), 767-777. (Mullane 2011a)
 18. Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clinical Infectious Diseases 2011; 53(5):440-447. (Mullane 2011b)
 19. Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, Nagaro K, Kean Y, Sears PS, Babakhani F, Johnson S, Gerding DN. Decreased cure and increased recurrence rates for Clostridium difficile infection caused by the epidemic C. difficile BI strain. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55(3):351-7. (Petrella 2012)

20. Sclar DA, Robison LM, Oganov AM, Schmidt JM, Bowen KA, Castillo LV. Fidaxomicin for Clostridium difficile-associated diarrhoea: epidemiological method for estimation of warranted price. Clinical drug investigation 2012, 32, (8), e17-e24. (Sclar 2012)
21. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:116-20. (Sears 2012)
22. Sears PS, Crook DW, Louie TJ, Miller M, Weiss K. High Fecal and low plasma levels of fidaxomicin and metabolite OP-1118 in patients with C. Difficile infection: Combined results of two phase 3 trials. Gastroenterology 2011, 140, (5), -S571. (Sears 2011)
23. Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clinical Infectious Diseases 2012 Aug;55 Suppl 2:110-5. (Weiss 2012)

Ausschlussgrund E3 (kein direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Verleichstherapie Vancomycin gemäß Zulassung) (alphabetisch geordnet):

1. Citron DM, Babakhani F, Goldstein EJC, Nagaro K, Sambol S, Sears P, Shue YK, Gerding DN. Typing and susceptibility of bacterial isolates from the fidaxomicin (OPT-80) phase II study for C. difficile infection. Anaerobe 2009, 15, (6), 234-236. (Citron 2009)
2. Louie T, Miller M, Donskey C, Mullane K, Goldstein EJ. Clinical outcomes, safety, and pharmacokinetics of OPT-80 in a phase 2 trial with patients with Clostridium difficile infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009 Jan;53(1):223-8. (Louie 2009b)
3. Tannock, G.W.; Munro, K.; Taylor, C.; Lawley, B.; Young, W.; Byrne, B.; Emery, J.; Louie, T., 2010. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. Microbiology, 156, (Pt 11), 3354-3359. (Tannock 2010)

Ausschlussgrund E5 (keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)):

1. Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009 Jan;53(1):261-3. (Louie 2009a)

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
201109037, 1U54CK0001 62	nein	nein	ja [Sponsor: Washington University School of Medicine, Collaborator: Centers for Disease Control and Prevention]	nein	ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552668?term=%E2%80%9CFidaxomicin%E2%80%9D+OR+%E2%80%9COPT-80%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CPAR-101%E2%80%9D&phase=123&rank=5] (ClinicalTrials.gov 2012a) und [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01552668] (World Health Organization (WHO) 2012d)	nein
OPT-80-302 (DEFLECT-1)	nein	ja	nein	ja (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2012a, Optimer Pharmaceuticals Inc. 2012b)	ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01691248?term=%E2%80%9CFidaxomicin%E2%80%9D+OR+%E2%80%9COPT-80%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CPAR-101%E2%80%9D&phase=123&rank=2] (ClinicalTrials.gov 2012b) und [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01691248] (World Health Organization (WHO) 2012e)	nein
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
FID-EC-0001 (FREEDOM)	nein	ja	nein	ja (Astellas Pharma Europe 2012b)	ja [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000531-88-SE] (World Health Organization (WHO) 2012f)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101.1.C.003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
-	Studienziel													
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die vorläufigen Ergebnisse klinischer Studien liefern Hinweise auf den therapeutischen Nutzen von OPT-80 bei der Behandlung einer <i>Clostridium difficile</i>-Infektion (CDI). In einer Phase-IIa-Machbarkeitsstudie wurden sowohl geringere als erwartete Raten für das Therapieversagen als auch für das Auftreten von Rückfällen gemessen, basierend auf den bis <i>dato</i> verfügbaren Resultaten anderer Medikamente. In dieser Phase-IIa-Studie wurde ein 10-tägiges Dosierungsregime für drei verschiedene OPT-80-Dosierungen gefahren. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse (kein Therapieversagen, kürzeste Dauer bis zur Remission der Diarrhö, höchster Anteil der Patienten mit vollständiger Remission der CDI-Symptome am Ende der Behandlung, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die Darmflora) wurde ein Dosierungsschema von 400 mg/Tag (200 mg alle 12 Stunden [q12h]) angesetzt. Sodann wurde eine kontrollierte Vergleichsstudie gegenüber Vancomycin – die einzige derzeit zugelassene Therapie – als notwendig befunden, um die klinische Anwendbarkeit der theoretischen Vorteile von OPT-80 zu bestätigen. Folgende Null- und Alternativhypothese wurden für den Test auf Nichtunterlegenheit benutzt: $H_0: C_e - C_c \leq -10\%$ vs. $H_1: C_e - C_c > -10\%$ Wobei C_c, die Heilung für Vancomycin und C_e, die Heilung für Fidaxomicin ist.												
-	Methoden													
3	Studiendesign													
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 200 mg PAR-101 unter dem Dosierungsregime q12h mit Vancomycin unter dem Dosierungsregime q6h über einen Zeitraum von zehn Tagen bei Teilnehmern mit einer <i>Clostridium difficile</i> -assoziierten Diarrhö.												
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen <table><thead><tr><th>Version</th><th>Datum</th></tr></thead><tbody><tr><td>Originalprotokoll</td><td>26. Januar 2006</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 1</td><td>20. April 2006</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 2</td><td>20. Dezember 2006</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 3</td><td>14. Februar 2008</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 4</td><td>05. Juni 2008</td></tr></tbody></table> Signifikante Änderungen in der Ausführung des Studienprotokolls sind im Folgenden aufgeführt. Sämtliche Protokolländerungen wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und vor der	Version	Datum	Originalprotokoll	26. Januar 2006	Protokolländerung Nr. 1	20. April 2006	Protokolländerung Nr. 2	20. Dezember 2006	Protokolländerung Nr. 3	14. Februar 2008	Protokolländerung Nr. 4	05. Juni 2008
Version	Datum													
Originalprotokoll	26. Januar 2006													
Protokolländerung Nr. 1	20. April 2006													
Protokolländerung Nr. 2	20. Dezember 2006													
Protokolländerung Nr. 3	14. Februar 2008													
Protokolländerung Nr. 4	05. Juni 2008													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Entblindung durchgeführt. Eine Änderung, die nicht als Protokolländerung bezeichnet wurde, war die Beendigung der Studie nach der Aufnahme von 629 Studienteilnehmern, anstatt der ursprünglich geplanten 664 Studienteilnehmer. Diese Reduktion resultiert aus der tatsächlichen Quote nicht auswertbarer Teilnehmerdaten von 13 % (ermittelt anhand einer verblindeten Datenbewertung), die geringer ausfiel als die erwartete Quote von 20 %, um die erforderliche Anzahl an PP Studienteilnehmern für die Auswertung zu erhalten. Protokolländerung Nr. 1 Änderung des Wirksamkeitskriteriums, um die Stabilisierung und die Verbesserung der Anzeichen und Symptome einer CDI erfassen zu können. Änderung der Definition für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), um Folgendes einschließen zu können: Laborwerte, die zu Beginn der Studie (Baseline) außerhalb des Referenzbereiches lagen und die veränderten NCI CTCAE Kriterien des Grades 1 oder 2 erfüllten, oder in ihrem Schweregrade auf Grad 4 anstiegen. Eine neu diagnostizierte Krebserkrankung. Die folgenden medizinischen Ereignisse: Überdosis und/oder Schwangerschaft. Änderung der Kriterien für die Bewertung des Schweregrades unerwünschter Ereignisse (UEs) und Korrektur der entsprechenden Textpassagen, die ursprünglich eher den kausalen Zusammenhang in diesem Kontext beschrieben als den Schweregrad des Ereignisses. Änderung der Zeitspanne für die Beobachtung von UEs, so dass die Beobachtungsphase nun bei Erhalt der Einwilligungserklärung begann und 7 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation endete, oder bis zur letzten protokollgerechten Studienvisite andauerte, welche auch immer später erfolgte. Änderung der Vorgehensweisen für die Berichterstattung von SUEs, so dass die im Mindesten erforderliche Information innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden mitgeteilt werden musste. Diese Information beinhaltete: Das Ereignis, die Studienmedikation (wenn bekannt), die Protokollnummer, die Nummer des Studienteilnehmers und den Namen des Prüfarztes sowie die Nummer des Studienzentrums. Die Studienzentren wurden angehalten, eine ausführliche Beschreibung des SUEs, eine Bewertung des kausalen Zusammenhangs zwischen dem Ereignis und der Studienmedikation und allen weiteren verfügbaren Informationen (z. B. Krankenhausdaten, Autopsieberichte) zu geben. Protokolländerung Nr. 2 Einschlusskriterium Nr. 1 wurde geändert, um das Vorhandensein der Toxine A oder B von <i>Clostridium difficile</i> in der Stuhlprobe innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung einschließen zu können. Zwei weitere Einschlusskriterien wurden ergänzt, welche die Verwendung von Opiaten zuließen, sofern der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits auf eine stabile Dosis eingestellt war. Ferner wurde die Aufnahme von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmern erlaubt, falls diese kein vollständiges Therapieregime mit Metronidazol abgeschlossen hatten, weiter unter Diarrhö litten und weiterhin einen positiven Toxinbefund aufwiesen. Einschlusskriterium Nr. 8 wurde geändert, um Studienteilnehmer ausschließen zu können, bei denen der Einsatz anderer Medikamente erforderlich war, um die Diarrhö zu kontrollieren, oder bei denen Medikamente eingesetzt wurden, welche die Peristaltik beeinflussen konnten. Es wurden Präzisierungen bezüglich des Dosierungsschemas und der Verabreichung der Studienmedikation vorgenommen. Erläuterungen zum begleitenden Einsatz von Opiaten. Erläuterungen zu den während der Prärandomisierungsphase durchgeführten Verfahren. Änderung des Verfahrens für die Visite nach Behandlungsende (Studientag 10-11) durch Einengung des Zeitfensters der Visite und die Verlegung der Entnahme der Stuhlprobe für die mikrobiologische Untersuchung bei Therapieversagern von dieser Visite zu der geeigneteren Visite für frühzeitige Studienabbrecher. Änderungen bezüglich des Verfahrens bei Kontakttagen. Aktualisierung bezüglich der Visite für frühzeitige Studienabbrecher. Ergänzung der Bewertung von UEs zusätzlich zu den bei der Visite nach Studienende durchgeführten Verfahren. Änderungen bezüglich des Zeitfensters für die Sammlung und Auswertung von PK-Blutproben und Stuhlproben, um diese bis zu Studientag 13 einschließen zu können. Änderungen bezüglich der Visiten für die mikrobiologische Stuhluntersuchung, um die Visite für frühzeitige Studienabbrecher einschließen zu können. Die Untersuchung erfolgte zum Zeitpunkt der Visite nach Behandlungsende, sofern der Studienteilnehmer am Studientag 10 oder 11 als Therapieversager eingestuft wurde. Änderungen bezüglich des Verfahrens in der Prärandomisierungsphase, um die Bewertung von UEs einschließen zu können. Zusätzlich wurden Erläuterungen zu den Daten gegeben, welche für die Krankengeschichte der Studienteilnehmer gesammelt wurden. Veränderte Bedingungen, die zusätzliche Blutprobenentnahmen für OPT-80 und dessen Metabolit während der Behandlungsphase erforderten. Aktualisierung des Verfahrens und des Timings der Visite nach Behandlungsende. Aktualisierung der Verfahren für Kontakttage. Aktualisierung der Verfahren für die Visiten nach Behandlungsende. Aktualisierung der Verfahren für die Sammlung und Verarbeitung von Stuhlproben für die mikrobiologischen und toxikologischen Tests. Ergänzender Text mit Erläuterungen zu den Wirksamkeitsendpunkten und explorativen Endpunkten. Bei Patienten mit Geräten zur rektalen Probenentnahme, die im Tagesverlauf periodisch flüssigen Stuhl ausschieden, wurde die Diarrhö als in Remission befindlich bezeichnet, sobald das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Volumen (innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden) um 75 % im Vergleich zum Zeitpunkt der Einweisung gesunken war, oder sobald der Teilnehmer keinen flüssigen Stuhl mehr ausschied. Bezüglich der im Schweregrad im Vergleich zum Ausgangswert um 2 NCI-Grade ansteigenden Laborwerte wurde ein präzisierender Text hinzugefügt: Sämtliche derartig ansteigende Werte mussten als UEs dokumentiert werden, exklusive der Laborwerte für Albumin, Cholesterol, Glukose, Phosphat (Phosphor) und Lymphozyten, es sei denn, diese wurden vom Prüfarzt als signifikant eingestuft. Überarbeitete Definitionen der PP- (mikrobiologisch auswertbar) und der mITT-Populationen, um die Heilungs- und Rückfallphasen trennen zu können: Die mITT-Population für Heilung bestand aus Teilnehmern mit einer über positiven Toxinbefund bestätigten CDI, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die mITT-Population für Rückfälle war definiert als Teilnehmer aus der mITT-Population für Heilung, die zum Zeitpunkt nach Behandlungsende als geheilt eingestuft waren. Die PP-Population (mikrobiologisch auswertbar) für Heilung bestand aus der Gruppe der Studienteilnehmer mit CDI, welche alle Einschlusskriterien erfüllten und auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf (außer vom Sponsor zugelassene und dokumentierte Ausnahmen) und, die: • mindestens 3 Behandlungstage und ein Behandlungsversagen aufwiesen. Studienteilnehmer konnten nur als geheilt bezeichnet werden, wenn ≥ 8 Tage der verschriebenen Therapie erhalten hatten. • eine Untersuchung am Studienende erhalten hatten. • keine signifikanten Verletzungen des Studienprotokolls während der Beurteilungsphase vorwiesen. Dies beinhaltete: • den Einsatz einer Begleitmedikation gegen CDI, oder anderer Medikamente, welche die Beurteilung der Wirksamkeit beeinflussen konnten. • andere signifikante Protokollverletzungen, nach Urteil einer verblindeten Prüfung vor der Entblindung der Studiendaten. Die PP-Population (mikrobiologisch auswertbar) für Rückfälle bestand aus der Gruppe der Studienteilnehmer in der PP-Population für Heilung, die: • zum Zeitpunkt nach Behandlungsende als geheilt eingestuft wurden. • einen positiven Rückfallbefund am Ende der Verlaufskontrolle aufwiesen. • länger als 25 Tage nach der Behandlung auf Rückfälle hin nachuntersucht wurden und kein Rückfall aufwiesen, oder ≤ 30 Tage nach dem Behandlungsende ein Rückfall aufwiesen. Überarbeitete Handhabung fehlender Daten für jeden Endpunkt und kombinierte Details für alle Endpunkte in eine Sektion, welche frühzeitige Abbrecher dahingehend beschrieb, dass die Zusammenfassungen und Analysen mit wenigen Ausnahmen auf den gemessenen Daten basierten, d. h. alle fehlenden Daten wurden durch die schlechtesten Ergebnisse für jeden Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		ersetzt. Änderung der Angaben zu den Verpackungen und der Beschriftung der Studienmedikation. Protokolländerung Nr. 3 Überarbeitung der Definition für Diarrhö und die Ergänzung um eine Definition für Studienteilnehmer, die Geräte zur rektalen Probenentnahme verwendeten. Bei der überarbeiteten Definition handelte es sich um eine Änderung des Stuhlgangs mit > 3 UBM (oder > 200 ml ungeformten Stuhls für Studienteilnehmer, die Geräte zur rektalen Probenentnahme verwenden) in den 24 Stunden vor der Randomisierung. Aktualisierung bezüglich des Unterschriftenleisters auf Seiten des Sponsor und des Kontakts zum Sponsor. Aktualisierung bezüglich der Verfahren bei der Visite für frühzeitige Studienabbrecher. Aktualisierung des Zeitplans für die Verfahren bei Kontaktvisiten. Protokolländerung Nr. 4 Ergänzung von Verfahren für den Fall einer Verlängerung des QTc-Intervalls ≥ 60 ms über den Ausgangswert, oder > 500 ms nach der Behandlung für die Sicherheitsbewertungen. Änderungen des statistischen Analyseplans (SAP) <table><tr><th>Version</th><th>Datum</th></tr><tr><td>Original SAP</td><td>11. April 2007</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 1</td><td>04. Januar 2008</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 2</td><td>11. August 2008</td></tr><tr><td>Protokolländerung Nr. 3</td><td>22. Oktober 2008</td></tr></table> Signifikante Veränderungen des SAP werden im Folgenden beschrieben: Protokolländerung Nr. 1 Überarbeitete Definition für Heilung zur Anpassung an die gegenwärtige Protokolländerung. Ergänzung eines Umrechnungsfaktors für Geräte zur Stuhlprobenentnahme (120 ml = 1 UBM). Ergänzung einer Definition für die randomisierte Population. Ergänzung von Regeln für die Ersetzung fehlender Angaben zum Zeitpunkt und zum Datum des Einsatzes begleitender Medikationen. Ergänzung einer Sensitivitätsanalyse für Heilung und Rückfälle. Ergänzung von Kovariaten zum Modell der Dauer bis zum Rückfall. Signifikante Protokollverletzungen oder effektive Begleittherapien in jeder Phase der Beurteilung schloss Studienteilnehmer der PP-Population für die relevante Beurteilungsphase aus. Protokolländerung Nr. 2 Änderung der Umrechnung des Volumens auf den ungeformten Stuhlgang von 120 ml = 1 UBM zu 60 ml = 1 UBM. Ergänzung des Schweregrades der Krankheit zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Baseline) als zusammenfassende Variable	Version	Datum	Original SAP	11. April 2007	Protokolländerung Nr. 1	04. Januar 2008	Protokolländerung Nr. 2	11. August 2008	Protokolländerung Nr. 3	22. Oktober 2008
Version	Datum											
Original SAP	11. April 2007											
Protokolländerung Nr. 1	04. Januar 2008											
Protokolländerung Nr. 2	11. August 2008											
Protokolländerung Nr. 3	22. Oktober 2008											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der demographischen- und Baseline Charakteristika; Ergänzung zusätzlicher Subgruppen zu Zusammenfassungen von Heilungen. Ergänzung der Kategorisierung von Stämmen (BI/NAP1 versus nicht-BI/NAP1); Ergänzung des Ausgangsschweregrades und MIC zur Analyse, sowie Ergänzung einer diagnostischen Analyse zur Untersuchung der Korrelation von Variablen im logistischen Regressionsmodell. Überarbeitetes Wording für die Klassifizierung von „failures to sensitivity analysis“. Studienteilnehmer mit einem positiven Toxinbefund innerhalb von 96 Stunden (4 Tagen) nach der Randomisierung wurden für die mITT- und PP- (ehemals: mikrobiologisch auswertbar) Populationen zugelassen, sofern sie nicht mehr als eine 24-stündige, wie im Protokoll definierte Therapie gegen <i>Clostridium difficile</i> erhalten hatten und den anderen Kriterien für den Einschluss in diese Populationen entsprachen. Ergänzung von Subgruppen zu dem für die Analyse verwendeten Modell; Ergänzung von <i>Kaplan-Meier</i>-Plots zu diesem Abschnitt. Ergänzung einer Zusammenfassung und eines Plots der UBM nach Studientag und Behandlungsgruppe; Aktualisierung der Kovariaten des logistischen Regressionsmodells für die globale Wirksamkeit und der Cox-Modelle für die Dauer bis zur Remission der Diarrhö. Protokolländerung Nr. 3 Ergänzung der Wortwahl für die Beschreibung der Bewertung der PP-Population nach der Entblindung der Behandlung. Nachdem es sich bei Vanomycin um ein q6h- und bei OPT-80 um ein q12h Dosierungsregime mit gleichzeitiger Placeboeinstreuung handelte, mussten sich Studienteilnehmer, die weniger als 80 % der Gesamtdosis erhalten hatten, nach Abschluss aller Bewertungen einer Neubewertung unterziehen, um beurteilen zu können, ob sie 80 % der aktiven OPT-80 Dosen erhalten hatten, da die fehlende Placebobehandlung für deren Ergebnis nicht von Bedeutung war. Ergänzung eines Überlegenheitstests für OPT-80 versus Vancomycin in einem abgeschlossenen 2-Stufen-Testverfahren. Die Nicht-Unterlegenheit wurde für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Rückfall) nicht untersucht. Präzisierung dahingehend, dass der Ausgangsschweregrad der Erkrankung als eine numerische Variable analysiert und in den Analysen verwendete MIC-Werte logarithmisch adjustiert wurden. Ausschluss des Stammes vom logistischen Regressionsmodell für die Rückfallrate. Ergänzung eines Abschnitts zur Verdeutlichung, dass die logistische Regressionsanalyse eine unterstützende Analyse und nicht Teil der primären Wirksamkeitsanalyse darstellte. Präzisierung der Konfidenzintervalle der Differenzen in der Rückfallrate als 2-seitige 95%ige Konfidenzintervalle. Entsprechend den Kommentaren der FDA wurde präzisiert, dass die Analyse der Rückfallraten in der geplanten Meta-Analyse über alle Phase-III-Studien hinweg keine Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit, sondern eine deskriptive Analyse darstellte. Präzisierung dahingehend, dass das Cox-Modell für die Dauer bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Rückfall dieselben Variablen verwenden würde wie das logistische Regressionsmodell für die Rückfallraten. Präzisierung dahingehend, dass das Datum der letzten verabreichten Studienmedikation als Ausgangspunkt für die Dauer bis zum Rückfall diene anstatt des Datums der Untersuchung, an dem die Heilung festgestellt wurde. Präzisierung dahingehend, dass Studienteilnehmer, die während der Rückfallphase aber nach dem 36. Studientag die Studie abbrachen nicht automatisch als rückfällig betrachtet wurden. Diese Erläuterung wurde ergänzt, sobald das Datenblatt für die Verlaufskontrolle der Diarrhö dem iCRF beigelegt wurde. Das normale Zeitfenster für die Visite nach Abschluss der Studie war Tag 36 bis 40. Sobald die Studienteilnehmer Tag 36 erreicht hatten, fielen sie in dieses Zeitfenster und die Diarrhö wurde als in Remission befindlich bezeichnet. Aus diesem Grund wurde das Aussteigen aus der Studie nicht als Rückfall gewertet. Präzisierung dahingehend, dass die Zeit bis zum Abklingen der Diarrhö unter Verwendung des Cox-Modells die gleichen Variablen wie das logistische Regressionsmodell für die Heilungen anwenden sollte. Änderungen der geplanten Auswertung nach der Entblindung Im Austausch mit den europäischen Gesundheitsbehörden (MPA, MHRA) wurden Zusammenfassungen der Gesamtheilungen nach Subgruppen ergänzt. Diese Subgruppen waren dieselben wie für die primären und sekundären Endpunkte. Nach der Korrespondenz mit der FDA wurden zweiseitige 95%ige Konfidenzintervalle für den Differenzschätzer der Heilungen zwischen den Behandlungsarmen hinzugefügt. Zur Beurteilung der Ausmaße der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der ermittelten Rückfällen und Gesamtheilungen wurden deskriptive (nominale) p-Werte berechnet und zusammen mit den 95%igen Konfidenzintervallen für den Differenzschätzer der Heilungen aufgeführt. Zudem wurde die Zeit bis zur Remission einer Diarrhö anhand derselben Subgruppen wie für den primären und die sekundären Endpunkte zusammengefasst. Zusätzlich zu den geplanten Auflistungen wurde eine zusammenfassende Darstellung der Medikamentenkonzentrationen im Plasma und Stuhl angefertigt. Zusätzlich zu den geplanten Auflistungen wurde eine zusammenfassende Darstellung der mikrobiologischen Verkeimungsanfälligkeit und der Hochfrequenz-Endonukleasetypisierung (<i>REA typing</i>) angefertigt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt: • Männliche oder weibliche ambulante oder stationäre Patienten mit einem Alter von mindestens 16 Jahren mit einer wie folgt definierten CDI: Diarrhö, definiert als eine Veränderung des Stuhls mit > 3 ungeformten Stuhlgängen (<i>unformed bowel movement</i> = UMB); oder > 200 ml ungeformter Stuhl (bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit Geräten zur rektalen Probenentnahme) in den 24 Stunden vor der Randomisierung, und • Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung. • Gebärfähige Frauen wurden aufgefordert, eine adäquate und zuverlässige Verhütungsmaßnahme anzuwenden (z. B. Barriere mit zusätzlichem Spermizid in Form von Schaum oder Gel, intrauterine Geräte, hormonelle Kontrazeptiva); postmenopausale Frauen mussten seit mindestens einem Jahr postmenopausal sein. Teilnehmer (sowohl Männer als auch Frauen) mussten sich einverstanden erklären, während der Behandlung sowie 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung und der Studie eine Zeugung zu vermeiden. • Alle Teilnehmer mussten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. • Der Einsatz von Opiaten wurde zugelassen, sofern der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung auf eine stabile Dosis eingestellt war und eine gleichbleibende Dosierung innerhalb der Behandlungsphase zu erwarten war. • die Opiatgabe <i>pro re nata</i> (je nach Bedarf; PRN) war zulässig, sofern die Gesamttagesdosis über den Behandlungszeitraum nicht verändert wurde. • Teilnehmer konnten in die Studie eingeschlossen werden, auch wenn eine mindestens dreitägige Behandlung mit Metronidazol versagt hatte, der Teilnehmer weiterhin unter Diarrhö ohne signifikante klinische Verbesserung litt und weiterhin einen positiven Toxinbefund aufwies. Ausschlusskriterien Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: • Lebensbedrohliche oder fulminante CDI (Leukozytenzahl > 30 x 10⁹/l, Temperatur > 40°C, oder Anzeichen einer Hypotension [systolischer Blutdruck < 90mmHg], sowie septischer Schock, Peritonealzeichen oder signifikante Dehydrierung). • Toxisches Megakolon. • Vorherige Exposition gegenüber PAR-101 (OPT-80). • Schwangere oder stillende Frauen. • Todesrisiko innerhalb von 72 Stunden aus jeglichem Grund. • Einnahme von Begleitmedikationen: orales Vancomycin, Metronidazol, orales Bacitracin, Fusidinsäure, Rifaximin, Nitazoxanid, oder verwandte Medikamente. Falls nach Meinung des Prüfarztes die klinische Notwendigkeit bestand, eine Therapie zu beginnen, bevor die Laborresultate für Stuhltoxine verfügbar waren, so war die Gabe von 4 Dosen Metronidazol und/oder Vancomycin gestattet, jedoch nicht länger als für einen Zeitraum von 24 Stunden. Obwohl vorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten (solange sie diese Vorbehandlung nicht länger als 24 Stunden erhalten hatten), wurden Teilnehmer ohne vorhergehende Behandlung gegen CDI im Rahmen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorliegenden Studie bevorzugt. Die Prüfarzte wurden dahingehend ermutigt, jederzeit geeignete Teilnehmer zu finden, bevor eine andere Therapie begonnen wurde, und die Studienzentren auf die vorliegende Studie aufmerksam zu machen, damit die Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, bevor sie eine andere Therapie erhielten. • Voraussichtliche Notwendigkeit, die Einnahme anderer antibakterieller Substanzen über einen Zeitraum von 7 Tagen ab Studienbeginn hinaus fortzusetzen. • Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes andere Medikamente zur Kontrolle der Diarrhö (z. B. Loperamid) oder die Peristaltik beeinflussende Medikamente einnehmen mussten. • Unfähigkeit oder nicht willens, sich an das Studienprotokoll zu halten, inklusive der Einnahme von Kapseln, der Blutentnahme und der Ablieferung von Stuhlproben nach Plan. • Teilnahme an anderen klinischen Studien mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 1 Monat vor dem Auswahlverfahren oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. • Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn in der Patientenanamnese. • Mehrfaches Auftreten (definiert als mehr als ein vorheriges Auftreten) von CDI innerhalb der letzten 3 Monate; Patienten, bei denen die CDI zum ersten Mal innerhalb der letzten 3 Monate aufgetreten war, konnten in die Studie aufgenommen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Prüfarzte: 20 Prüfarzte in Kanada und 79 Prüfarzte in den Vereinigten Staaten Studienzentren: 23 Studienzentren in Kanada und 79 Studienzentren in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die beiden in dieser Studie verabreichten Medikamente wurden in unterschiedlichen Dosierungsintervallen eingenommen. OPT-80 wurde nach dem Intervallschema q12h eingenommen, während Vancomycin, der Komparator in dieser Studie, alle 6 Stunden verabreicht wurde (q6h). Sowohl Vancomycin als auch OPT-80 waren in Blisterkarten verpackt und derart verkapselt, dass sie identisch aussahen. Im Rahmen der 10-tägigen Behandlungsphase nahmen die Teilnehmer die maskierte Studienmedikation im Intervallschema q6h (QID; 40 Dosierungen) oral ein. Die Teilnehmer in der OPT-80-Gruppe erhielten eine 200 mg Kapsel BID mit intermittierenden gleichartigen Placebodosierungen, ebenfalls BID verabreicht, insgesamt also 4 Kapseln am Tag. Die Teilnehmer in der Vancomycingruppe erhielten 125 mg Kapseln QID. Alle Kapseln waren in den entsprechend beschrifteten Blisterkarten verpackt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Die Hauptziele der vorliegenden Studie waren: • Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von OPT-80 gegenüber Vancomycin bezüglich der Heilung bei der Behandlung von CDI.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																								
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von OPT-80 bei Patienten mit CDI. Das Sekundärziel der vorliegenden Studie bestand in der Beurteilung der Rückfallrate von CDI unter der Behandlung mit OPT-80 im Vergleich zu Vancomycin. Zudem wurden zwei explorative Endpunkte – Gesamtheilung und TTROD - untersucht. Erhebungszeitpunkte: Table 1: Time and Events Schedule <table><tr><th></th><th>Pre-Randomization/Randomization Day 1^a</th><th>Treatment Period^b Days 2-9</th><th>End-of-Therapy Visit Day 10-11</th><th>Contact^b Days 12-31</th><th>Unscheduled Visit for Recurrence^c</th><th>Early Termination</th><th>Post-study Visit^{d,e} Days 36-40</th></tr><tr><td>Assessments</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Informed Consent</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inclusion/Exclusion</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Medical history</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Physical examination</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>ECG^f</td><td>X</td><td>X^g</td><td>X^g</td><td></td><td></td><td>X^g</td><td></td></tr><tr><td>Vital signs^g</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Clinical laboratory tests</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>PK blood samples^{h,i}</td><td>X^e</td><td>X^e</td><td>X^{g,j}</td><td></td><td></td><td>X^{k,l}</td><td></td></tr><tr><td>Stool sample^{g,h}</td><td>X^e</td><td></td><td>X^h</td><td></td><td>X^{l,m}</td><td>X^{l,m}</td><td></td></tr><tr><td>Adverse events</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Concomitant medication</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Pregnancy testⁱ</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Investigator evaluation of signs & symptoms of CDI</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X^h</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Determine clinical response</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Assess outcome regarding recurrence</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Study medication administration</td><td>X^m</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subject interview (CDI status)ⁿ</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table> ^a Subjects could be treated on a combined inpatient/outpatient basis at the discretion of the Investigator. All assessments occurred daily on Days 2-13. Day 1 = Treatment Period (Day 1). ^b Subject interviews daily up to End-of-Therapy visit (±2 days). These interviews could be conducted by telephone. Subjects were contacted 2-4 days after the last dose of study drug to determine clinical response and then weekly thereafter (Day 17 ±1 day, Day 24 ±1 day, Day 31 ±1 day) until recurrence or Post-study Visit. ^c Subjects considered a primary cure but who subsequently discontinued from the study for any reason (e.g., recurrence) before the Post-study Visit had all Post-study Visit procedures performed. ^d Included blood pressure, pulse, and body temperature. Height and weight were collected at Day 1 visit only. ^e PK samples were obtained on Day 1 before dosing and between 3 and 5 hours after dosing. A PK sample was collected if subject experienced an SAE during Days 1-13. ^f Stool sample was split in 2 aliquots, 1 for toxin assay at study site and 1 for reference laboratory (for microbiological testing). ^g Performed in subjects meeting criteria for diarrhea. ^h Stool sample collected for PK analysis. ⁱ Urine pregnancy tests were used to qualify the subject for randomization. For the duration of the study, if there was a suspicion of pregnancy, a confirmatory serum test was performed. ^j PK samples were obtained before dosing and 3 to 5 hours after dosing providing the first or third dose of the last pack was administered in the clinic. If this dose was not administered in the clinic, a single PK sample was collected and the date and time of sample collection were recorded. ^k An ECG was performed for any subject who experienced a cardiovascular-related significant medical event (e.g., tachyarrhythmia). ^l ECG was collected immediately before the PK sample. ^m Study drug was administered after all other baseline Day 1 procedures were completed. ⁿ For hospitalized subjects only. KEY: ECG = Electrocardiogram; PK = Pharmacokinetic(s); CDI = <i>C. difficile</i>-infection.		Pre-Randomization/Randomization Day 1 ^a	Treatment Period ^b Days 2-9	End-of-Therapy Visit Day 10-11	Contact ^b Days 12-31	Unscheduled Visit for Recurrence ^c	Early Termination	Post-study Visit ^{d,e} Days 36-40	Assessments								Informed Consent	X							Inclusion/Exclusion	X							Medical history	X							Physical examination	X		X		X	X	X	ECG ^f	X	X ^g	X ^g			X ^g		Vital signs ^g	X		X		X	X	X	Clinical laboratory tests	X		X			X		PK blood samples ^{h,i}	X ^e	X ^e	X ^{g,j}			X ^{k,l}		Stool sample ^{g,h}	X ^e		X ^h		X ^{l,m}	X ^{l,m}		Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	Pregnancy test ⁱ	X							Investigator evaluation of signs & symptoms of CDI	X	X	X	X ^h	X	X	X	Determine clinical response			X	X		X		Assess outcome regarding recurrence					X		X	Study medication administration	X ^m	X	X					Subject interview (CDI status) ⁿ	X	X	X	X	X	X	X
	Pre-Randomization/Randomization Day 1 ^a	Treatment Period ^b Days 2-9	End-of-Therapy Visit Day 10-11	Contact ^b Days 12-31	Unscheduled Visit for Recurrence ^c	Early Termination	Post-study Visit ^{d,e} Days 36-40																																																																																																																																																			
Assessments																																																																																																																																																										
Informed Consent	X																																																																																																																																																									
Inclusion/Exclusion	X																																																																																																																																																									
Medical history	X																																																																																																																																																									
Physical examination	X		X		X	X	X																																																																																																																																																			
ECG ^f	X	X ^g	X ^g			X ^g																																																																																																																																																				
Vital signs ^g	X		X		X	X	X																																																																																																																																																			
Clinical laboratory tests	X		X			X																																																																																																																																																				
PK blood samples ^{h,i}	X ^e	X ^e	X ^{g,j}			X ^{k,l}																																																																																																																																																				
Stool sample ^{g,h}	X ^e		X ^h		X ^{l,m}	X ^{l,m}																																																																																																																																																				
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																			
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																			
Pregnancy test ⁱ	X																																																																																																																																																									
Investigator evaluation of signs & symptoms of CDI	X	X	X	X ^h	X	X	X																																																																																																																																																			
Determine clinical response			X	X		X																																																																																																																																																				
Assess outcome regarding recurrence					X		X																																																																																																																																																			
Study medication administration	X ^m	X	X																																																																																																																																																							
Subject interview (CDI status) ⁿ	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																			
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Während der Studie wurden die Zielkriterien nicht verändert.																																																																																																																																																								
7	Fallzahl																																																																																																																																																									
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Bestimmung der Fallzahlen basierte auf dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von OPT-80 gegenüber Vancomycin bezüglich der Heilung zum Zeitpunkt der Visite am Behandlungsende anhand der PP-Population. Die Berechnung unterlag der Annahme einer 90%igen Teststärke und einer 2,5%igen (einseitigen) Typ I-Fehlerrate. Es wurde ein Schwellenwert von 10 % für die Nicht-Unterlegenheit angenommen. Es wurde ebenfalls angenommen, dass die Heilungen von OPT-80 und Vancomycin in einer Population mit bestätigter CDI, welche die Einschlusskriterien der Studie erfüllte, jeweils bei 85 % lag. Auf Grundlage der ursprünglichen Annahmen und unter Verwendung der Methoden von Blackwelder (Blackwelder 1982) und Makuch und Simon (Makuch 1978), hätten 530 Teilnehmer																																																																																																																																																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(265 pro Behandlungsarm) eine Teststärke von ungefähr 90 % zur Beurteilung der Wirksamkeit von OPT-80 bei der Heilung von CDI gewährleistet. Es wurde eine Degenerations-/Nicht-Auswertbarkeitsquote von 20 % angenommen. Daher wurde geplant, 664 Teilnehmer zu rekrutieren, um letztendlich ca. 530 auswertbare Teilnehmer zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierte Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden an jedem Studienzentrum randomisiert und stratifiziert nach entweder dem Vorliegen einer einzelnen vorherigen Krankheitsepisode innerhalb von 3 Monaten oder der Krankheitsfreiheit innerhalb der letzten 3 Monate
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Teilnehmer wurden an jedem Studienzentrum randomisiert und stratifiziert nach entweder dem Vorliegen einer einzelnen vorherigen Krankheitsepisode innerhalb von 3 Monaten oder der Krankheitsfreiheit innerhalb der letzten 3 Monate. Nachdem die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt wurde, rief das jeweilige Prüfzentrum das interaktive Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i> = IVRS) oder das interaktive Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i> = IWRS) an, um eine dem jeweiligen Teilnehmer zugewiesene Randomisierungsnummer und eine Nummer für das Behandlungs-Kit zu erhalten. Diese basierten auf einem computergenerierten Randomisierungsschema. Das korrespondierende Behandlungs-Kit wurde zusammen mit den Anweisungen zur Verabreichung der Studienmedikation ausgeteilt. Die Liste mit den Randomisierungscodes und den zugewiesenen Behandlungen wurden im Studienprotokoll festgehalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Item 9.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Patienten als auch die Personen, die die Behandlung durchführten waren verblindet. Die Verblindung wurde mittels interaktivem Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i> = IVRS) oder dem interaktiven Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i> = IWRS) vorgenommen, um eine dem jeweiligen Teilnehmer zugewiesene Randomisierungsnummer und eine Nummer für das Behandlungs-Kit zu erhalten. Diese basierten auf einem computergenerierten Randomisierungsschema.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Im Rahmen der Behandlungsphase nahmen die Teilnehmer die maskierte Studienmedikation im Intervallschema q6h (QID; 40 Dosierungen) oral ein. Sowohl Vancomycin, OPT-80 als auch das entsprechende Placebo waren derart verkapselt, dass sie identisch aussahen und waren in Blisterkarten verpackt. Die verkapselten Kapseln wurden in einem Kit für die Teilnehmer verpackt, welches entweder 4 oder 11 individuelle Blisterkarten enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das statistische Hauptziel der vorliegenden Studie bestand im Nachweis der Nicht-Unterlegenheit eines 10-tägigen Therapieregimes mit 200 mg OPT-80 PO q12h im Vergleich zu einem 10-tägigen Therapieregime mit 125 mg Vancomycin PO q6h bei der Behandlung von CDI zum Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Heilung. Die Differenz der Heilungen wurde anhand von zweiseitigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs) berechnet (OPT-80 versus Vancomycin). Auf Grundlage der Kommentare der amerikanischen <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) zum statistischen Analyseplan (SAP) wurde die Berechnung der einseitigen 97,5%igen CIs bezüglich der Differenz der Heilungen zwischen den Behandlungsarmen durch zweiseitige 95%ige CIs für die Darstellung der Ergebnisse im CSR ersetzt. Eine untere CI-Schwelle > -10 % sollte die Nicht-Unterlegenheit und Wirksamkeit von OPT-80 bei der Behandlung der CDI aufzeigen. Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der vorliegenden Studie bestand in der Rückfallrate der CDI innerhalb von 28±2 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Die Differenz der Rückfallraten wurde anhand von zweiseitigen 95 %-igen Konfidenzintervallen (CIs) berechnet. Explorative Variablen umfassten die Gesamtheilung (Prozent der Teilnehmer, die geheilt waren und kein Rückfall erfuhren) und die TTROD. Behandlungsunterschiede in der Gesamtheilung wurden anhand von zweiseitigen 95%igen Konfidenzintervallen und dem z-Test berechnet. Die unter Behandlung auftretenden Unterschiede im TTROD wurde mittels der <i>Kaplan-Meier</i>-Methode und dem generalisierten <i>Wilcoxon</i>-Test untersucht. Sämtliche Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der Intent-To-Treat (ITT)-Population und der Per-Protocol (PP)-Population vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand verschiedener Subgruppen beurteilt, darunter die Gruppen Alter, Abstammung, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn, Herkunftsland, vorheriges Auftreten einer CDI, Teilnehmerstatus (ambulant/stationär), Stratum, Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn und Therapie mit Antibiotika innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn. Eine genauere Beschreibung des Analyseplans ist dem SAP zu entnehmen. Vor der Entblindung der Studie wurde die Datenbank überprüft und es wurde eine Entscheidung getroffen, ob Änderungen des SAPs erforderlich waren. Änderungen der statistischen Methoden wurden vor der Entblindung der Studie in den Protokolländerungen/SAP beschrieben. Es wurde keine Interimsanalyse für die Wirksamkeit durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
-	Resultate				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)				
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Verteilung der Studienteilnehmer	Vancomycin (N = 327)	OPT-80 (N = 302)	Gesamt (N = 629)
		Anz. der eingeschlossenen Studienteilnehmer			629
		Anz. der randomisierten Studienteilnehmer	327	302	629
		5 Anz. der Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und die Studienmedikation erhalten haben	323	300	623
		6 Anz. der Studienteilnehmer, die mindestens 80 % der Studienmedikation erhalten haben	280	266	546
		7 Anz. der Studienteilnehmer, welche die Visite zum Studienende abgeschlossen haben (einschließlich Studienteilnehmer, die mindestens 3 Tage die Studienmedikation erhalten haben und aufgrund von klinischem Misserfolg von der Studie ausgeschlossen wurden)	295	280	575
		8 Anz. der Studienteilnehmer mit Rückfall oder, welche die Visite nach Studienende abgeschlossen haben	275	265	540
		9 Anz. der Studienteilnehmer, die während der Heilungsphase vorzeitig von der Studie ausgeschlossen wurden	32	22	54
		10 Gründe für den vorzeitigen Ausschluss			
		Unerwünschtes Ereigniss	15 (4,6)	12 (4,0)	27 (4,3)
		Wunsch des Studienteilnehmers	7 (2,1)	6 (2,0)	13 (2,1)
		Behandlungsversagen (weniger als 3 Therapietage)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)
		Ohne Follow-up	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
		Andere			
		Protokollverletzung	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,5)
		Effektive Begleittherapie gegen CDI	5 (1,5)	0 (0,0)	5 (0,8)
		Non-Compliance	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
		Grund nicht genau bekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Anz. der Studienteilnehmer, die während der Rückfallphase vorzeitig von der Studie ausgeschlossen wurden	20	15	35
		Primärer Grund für den vorzeitigen Ausschluss			
		Unerwünschtes Ereignis	8 (2,4)	6 (2,0)	14 (2,2)
		Wunsch des Studienteilnehmers	3 (0,9)	3 (1,0)	6 (1,0)
		Ohne Follow-up	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,5)
		Andere			
		Protokollverletzung	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)
		Effektive Begleittherapie gegen CDI	4 (1,2)	3 (1,0)	7 (1,1)
		Non-Compliance	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Grund nicht genau bekannt	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
		Anz. der Studienteilnehmer, welche die gesamte Studie abgeschlossen haben (Heilung und Rückfall)	275 (84,1)	265 (87,7)	540 (85,9)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Item 13a.			
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 09. Mai 2006 (Einschluss des ersten Studienteilnehmers) Datum des Studienendes: 21. August 2008 (letzte Visite des letzten Studienteilnehmers)			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.			
a: nach CONSORT 2010.					

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

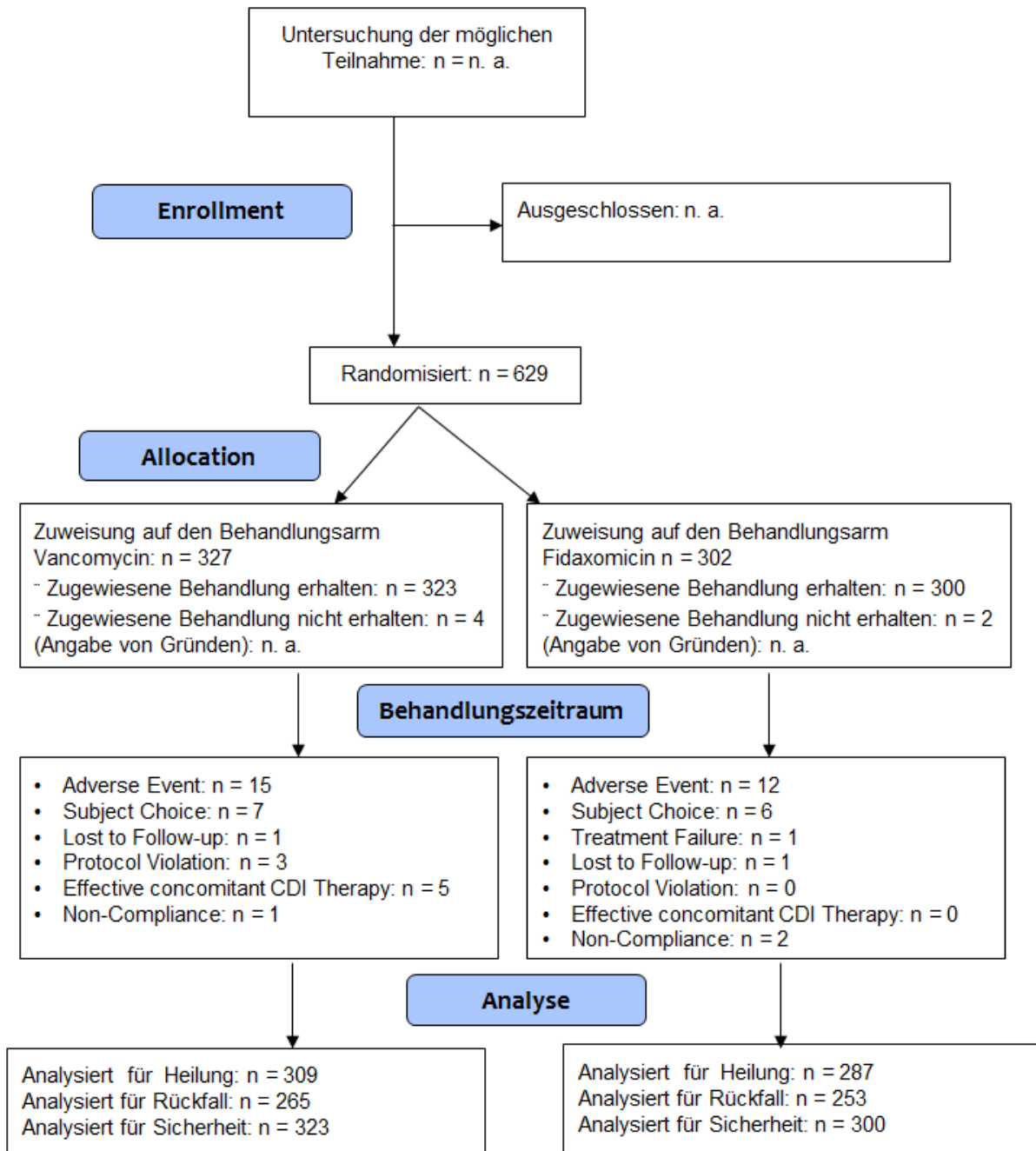


Abbildung 21: Flussdiagramm zum Patientenfluss, Studie 101.1.C.003

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101.1.C.004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
-	Studienziel									
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die vorläufigen Ergebnisse klinischer Studien liefern Hinweise auf den therapeutischen Nutzen von Fidaxomicin bei der Behandlung einer <i>Clostridium difficile</i>-Infektion (CDI). In einer Phase IIa-Machbarkeitsstudie wurden sowohl geringere erwartete Raten für das Therapieversagen als auch für das Auftreten von Rückfällen gemessen, basierend auf den bis <i>dato</i> verfügbaren Resultaten anderer Medikamente. In dieser Phase IIa-Studie kam ein 10-tägiges Therapieregime für drei verschiedene Fidaxomicin-Dosierungen zum Einsatz. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse (kein Therapieversagen, kürzeste Zeitdauer bis zur Remission der Diarrhö, höchster Anteil der Patienten mit vollständiger Remission der CDI-Symptome am Ende der Behandlung, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die Darmflora), wurde ein Dosierungsschema von 400 mg/Tag (200 mg alle 12 Stunden [q12h]) angesetzt. Sodann wurde eine kontrollierte Vergleichsstudie gegenüber Vancomycin – die einzige derzeit zugelassene Therapie bei CDI – als notwendig befunden, um die klinische Anwendbarkeit der theoretischen Vorteile von Fidaxomicin zu bestätigen. Folgende Null- und Alternativhypothese wurden für den Test auf Nichtunterlegenheit benutzt: $H_0: C_e - C_c \leq -10\%$ vs. $H_1: C_e - C_c > -10\%$ Wobei C_c, die Heilung für Vancomycin und C_e, die Heilung für Fidaxomicin ist.								
-	Methoden									
3	Studiendesign									
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 200 mg Fidaxomicin unter dem Dosierungsregime q12h mit Vancomycin unter dem Dosierungsregime q6h über einen Zeitraum von zehn Tagen bei Teilnehmern mit einer <i>Clostridium difficile</i> -assoziierten Diarrhö.								
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<table><tr><th colspan="2">Protokolländerung Nr. 1 (alle Zentren) vom 9. Januar 2007</th></tr><tr><th>Abschnitt</th><th>Änderung</th></tr><tr><td>Globale Änderung</td><td>Alle Verweise auf „Blisterverpackungen“ wurden in „Blisterkarten“ umbenannt.</td></tr><tr><td>Diagnose und Haupteinschlusskriterien</td><td>Bezüglich der Diagnose von <i>Clostridium difficile</i> sowie der Haupteinschlusskriterien wurde die Bezeichnung des Vorliegens entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl präzisiert zu: Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.</td></tr></table>	Protokolländerung Nr. 1 (alle Zentren) vom 9. Januar 2007		Abschnitt	Änderung	Globale Änderung	Alle Verweise auf „Blisterverpackungen“ wurden in „Blisterkarten“ umbenannt.	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	Bezüglich der Diagnose von <i>Clostridium difficile</i> sowie der Haupteinschlusskriterien wurde die Bezeichnung des Vorliegens entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl präzisiert zu: Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.
Protokolländerung Nr. 1 (alle Zentren) vom 9. Januar 2007										
Abschnitt	Änderung									
Globale Änderung	Alle Verweise auf „Blisterverpackungen“ wurden in „Blisterkarten“ umbenannt.									
Diagnose und Haupteinschlusskriterien	Bezüglich der Diagnose von <i>Clostridium difficile</i> sowie der Haupteinschlusskriterien wurde die Bezeichnung des Vorliegens entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl präzisiert zu: Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Dauer der Behandlung	Die Dauer der Behandlung wurde auf 10 Tage präzisiert (40 Anwendungen; q6h Dosierungsregime).
		Zeit- und Ereignisplan	Der Begriff „Rückfallvisite“ wurde umbenannt in „außerplanmäßige Visite aufgrund eines Rückfalls“.
			Die Beschreibung bezüglich der Untersuchungen an Teilnehmern, welche aus der Studie vor Abschluss der EOT-Visite (Studie zum Zeitpunkt des Studienendes, <i>end-of-treatment</i> = EOT) austraten, wurde dahingehend abgeändert, dass Teilnehmer, welche vor Einnahme der 40. Dosis der Studienmedikation austraten, die Prozeduren für einen vorzeitigen Studienabbruch abschließen sollten. Der vorherige Text gab an, dass vorzeitig austretende Teilnehmer alle EOT-Untersuchungen außer PK- und Stuhluntersuchungen im Rahmen der posttherapeutischen Visite hätten abschließen sollen.
			Die Beschreibung der Interviews mit den Teilnehmern wurde dahingehend geändert, dass diese Patientenkontakte planmäßig bis zum Rückfall oder bis zur Visite am Studienende fortgesetzt werden sollten. Der vorherige Text gab an, dass der Patientenkontakt bis zum Rückfall oder bis zur Verlaufskontrolle nach der Studie bestehen sollte.
			Die Beschreibung bezüglich der Sammlung von PK-Proben wurde dahingehend aktualisiert, dass PK-Proben an Tag 1 vor Einnahme der ersten Dosis zwischen 3 und 5 Stunden nach der Doseinnahme gesammelt werden sollten und danach nur noch, falls ein Teilnehmer ein SUE innerhalb der Tage 1-13 verzeichnete. Der vorherige Text gab an, dass die PK-Proben an Tag 1 vor der ersten Dosis zwischen 3 und 5 Stunden nach der Doseinnahme gesammelt werden sollten und danach, falls ein Teilnehmer innerhalb der Tage 1-13 ein signifikantes medizinisches Ereignis verzeichnete.
			Die Beschreibung bezüglich der Stuhlproben zur PK-Analyse wurde aktualisiert, und der Text entfernt, nach dem bei Therapieversagern eine Stuhlprobe für die mikrobiologische Untersuchung gefordert wurde, falls diese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			die Studie nicht vor Tag 10 abbrechen.
			Die Beschreibung bezüglich der EKGs und PK-Proben an den Tagen 1-13 bei Teilnehmern mit kardiovaskulär signifikanten medizinischen Ereignissen wurde derart abgeändert, dass der Verweis auf die Tage 1-13 und PK-Proben entfernt wurde. Im aktualisierten Text sollte ein EKG bei Teilnehmern mit kardiovaskulär signifikanten medizinischen Ereignissen (z. B. Tachyarrhythmie) durchgeführt werden.
			Zum Zeitplan wurde eine Beurteilung der Ergebnisse bei einem Rückfall hinzugefügt, um sicherzustellen, dass für Teilnehmer, die als primär geheilt bezeichnet wurden und nachfolgend aus irgendeinem Grund vor der Studienendvisite aus der Studie austraten, alle Prozeduren für die Studienendvisite durchgeführt wurden.
		Einschlusskriterien	Die Einschlusskriterien wurden angepasst, um die Definition der CDI teilweise aufgrund des Vorliegens entweder von Toxin A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung aufzunehmen, anstatt lediglich aufgrund des Vorliegens von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl.
			Die Einschlusskriterien wurden um folgenden Punkt erweitert: Der Gebrauch von Opiaten wurde zugelassen, sofern der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung auf eine stabile Dosis eingestellt war und eine gleichbleibende Dosierung innerhalb der Behandlungsphase zu erwarten war. Zudem wurde der Text erweitert, so dass PRN-Opiate zugelassen wurden, sofern die Tagesdosis innerhalb der Behandlungsphase nicht verändert wurde.
			Die Einschlusskriterien wurde um folgenden Punkt erweitert: Teilnehmer konnten in die Studie eingeschlossen werden, auch wenn eine mindestens dreitägige Behandlung mit Metronidazol versagt hatte, der Teilnehmer weiterhin unter Diarrhö ohne signifikante klinische Verbesserung litt und weiterhin einen positiven Toxinbefund aufwies.
		Ausschlusskriterien	Die Beschreibung bezüglich des Gebrauchs anderer Medikamente zur Kontrolle der Diarrhö oder von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Medikamenten, welche die Peristaltik beeinflussen konnten, wurde dahingehend geändert, dass es dem Prüfarzt oblag zu beurteilen, ob es weiterer Medikation zur Kontrolle der Diarrhö bedurfte und ob diese die Peristaltik beeinflussten.
		Prozedere	Die Beschreibung bezüglich der Informationserfassung zum Zeitpunkt der Entblindung wurde derart verändert, dass die Details darüber, welche Informationen im iCRF erfasst werden sollten, entfernt wurden.
		Dosierung und Verabreichung	Der überarbeitete Text gab an, dass die Teilnehmer innerhalb der Behandlungsphase die verblindete Studienmedikation täglich oral erhalten sollten (40 Dosierungen; q6h Dosierungsregime), beginnend mit der Blisterkarte mit der Aufschrift „Karte 1“ und sequenziell weiterlaufend bis zur Karte mit der Aufschrift „Karte 10“. Der überarbeitete Text spezifizierte, dass jede Blisterkarte 4 nummerierte Dosen enthielt, die in Reihenfolge im Intervall von etwa 6 Stunden einzunehmen waren. Die Überarbeitung gab vor, dass die Teilnehmer in der Fidaxomicingruppe zweimal täglich 200 mg Kapseln einnehmen sollten, abwechselnd mit gleichartigen Placebodosen, die Teilnehmer in der Vancomycingruppe dagegen viermal täglich 125 mg Kapseln.
		Begleittherapie	Klärende Angaben wurden hinzugefügt, dass Teilnehmer, die vor der Randomisierung Opiate erhielten, dasselbe Opiat mit derselben Dosierung während der Behandlungsphase weiter einnehmen durften. Bei einem Abbruch der Opiattherapie gab der Text an, dass die Opiattherapie ausgeschlichen werden sollte.
		Prärandomisierungsphase	Ein zusätzlicher Text gab an, dass eine Beurteilung unerwünschter Ereignisse vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden sollte.
			Der Text bezüglich der Patientenhistorie wurde angepasst, so dass signifikante Angaben in der Patientenhistorie, jegliche CDAD-Episode innerhalb der letzten 3 Monate sowie die Einnahme von antibakteriellen Medikamenten innerhalb der letzten 30 Tage im Rahmen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Prärandomisierungsphase erfasst werden sollten.
		Behandlungsphase	Die Beschreibung der Sammlung von PK-Proben wurde derart verändert, dass diese Proben im Falle eines SUE gesammelt werden sollten.
		Visite zum Behandlungsende	Der Text bezüglich der Spannbreite der Studientage für die Visite zum Behandlungsende wurden von „Studientag 10-11 (+2 Tage“) in „Studientag 10-11 (±2 Tage)“ abgeändert.
			Der folgende Text wurde entfernt: „Bei Therapieversagern, welche die Studie nicht vor Tag 10 abbrechen, sollten Stuhlproben zur mikrobiologischen Untersuchung und Stuhlanalyse auf Toxine hin gesammelt werden.“
		Kontakttage	Der Text wurde derart abgeändert, dass ambulante Teilnehmer bezüglich der CDI-Symptome telefonisch beurteilt werden sollten, stationäre Teilnehmer sollten jedoch bezüglich Anzeichen und Symptome der CDI beurteilt werden.
		Vorzeitige Studienabbrüche	Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass Therapieversager (oder die Behandlung aus einem anderen Grund abbrechende Teilnehmer) bis zu Tag 10 eine Untersuchung für vorzeitige Studienabbrecher durchführen sollten.
			Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass eine Stuhlanalyse auf Toxine hin nur bei Therapieversagern durchgeführt werden sollte.
			Es wurde ein zusätzlicher Text hinzugefügt: Therapieversager (oder die Behandlung aus einem anderen Grund abbrechende Teilnehmer) bis zu Tag 10 sollten bezüglich der Primärreaktion auf die Behandlung (Remission oder Versagen) untersucht werden. Weiterhin wurde der Text ergänzt, so dass Teilnehmer, die mindestens 32 Dosen der Studienmedikation vor dem Behandlungsabbruch erhalten hatten und sich in klinischer Remission befanden, für eine Verlaufskontrolle auf Rückfälle hin geeignet waren.
		Außerplanmäßige Visiten aufgrund eines Rückfalls	Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass der Prüfarzt im Falle eines Rückfalls eine Stuhlprobe zur mikrobiologischen Untersuchung sowie zur Untersuchung auf Toxine hin lediglich von Teilnehmern mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Rückfall sammeln sollte. Zudem wurde ein Text hinzugefügt, dass im Falle eines Rückfalls die Ergebnisse bezüglich desselben vom Prüfarzt beurteilt werden sollten.
		Visite zum Studienende (Tage 36-40)	Eine Beurteilung der unerwünschten Ereignisse wurde zu der Liste der vom Prüfarzt durchzuführenden Beurteilungen im Rahmen der Visite zum Studienende hinzugefügt.
		Sammeln und Weiterverarbeitung der PK-Blutproben und Stuhlproben	Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass die Blutproben zur Bestimmung der Medikamentenkonzentration im Rahmen der Visite zum Behandlungsende bis zu Tag 13 gesammelt werden sollten. Ein zusätzlicher Text wurde eingefügt: Falls es nicht möglich war, innerhalb des Zeitfensters von 3 bis 5 Stunden nach der Doseinnahme eine Probe zu entnehmen, sollte statt dessen eine Probe zum frühestmöglichen Zeitpunkt gesammelt und das Datum sowie die Zeit der Probenentnahme im iCRF dokumentiert werden.
			Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass im Falle eines schweren oder schwerwiegenden und unerwarteten unerwünschten Ereignisses (z. B. Tachyarrhythmie oder QTc-Verlängerungen) Blutproben zu entnehmen waren, falls dieses Ereignis innerhalb der ersten 13 Studientage auftrat.
		Sammeln und Weiterverarbeitung der mikrobiologischen Stuhlproben sowie der Proben zur Toxinanalyse	Der Text bezüglich der Stuhlkulturen bei Therapieversagern oder Teilnehmern mit Rückfall wurde wie folgt verändert: Die Voraussetzung, dass diese Untersuchung in einem Referenzlabor mit <i>Clostridium difficile</i> -Isolation und für das Labor standardisierten Kulturprotokollen durchgeführt werden musste, wurde entfernt. Diese Voraussetzung wurde derart abgeändert, dass im Falle eines Behandlungsversagens oder Rückfalls der ursprüngliche diagnostische Test auf Toxine hin durchgeführt werden sollte. Falls die Untersuchung mittels Schnellscreeningtest negativ ausfiel, wurde laut dem überarbeiteten Text gefordert, dass eine Untersuchung mit einem Nicht-Schnelltest zur Bestätigung des negativen Befundes solcher Stuhlproben im Referenzlabor durchgeführt werden sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Wirksamkeitskriterien	Bezüglich der klinischen Reaktion auf die Behandlung (Remission) wurde folgender Text hinzugefügt: Bei Patienten, die im Tagesverlauf periodisch flüssigen Stuhl ausschieden, und bei denen die Probenentnahme mittels rektaler Geräte verlief, wurde die Diarrhö als in Remission befindlich bezeichnet, sobald das Volumen im Vergleich zum Zeitpunkt der Einweisung (innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden) um 75 % gesunken war, oder sobald der Teilnehmer keinen flüssigen Stuhl mehr ausschied.
			Bezüglich der Rückfälle wurde folgender Text hinzugefügt: Teilnehmer mit Verdacht auf ein Rückfall mussten einen positiven Toxinbefund im Stuhl aufweisen. Falls die Untersuchung mittels Schnellscreeningtest einen negativen Toxinbefund lieferte, so musste ein bestätigender Nicht-Schnelltest durchgeführt werden.
			Bezüglich des explorativen Endpunkts (TTROD sowie Gesamtwirksamkeit), wurde ein Text hinzugefügt: Bei Patienten, die im Tagesverlauf periodisch flüssigen Stuhl ausschieden, und bei denen die Probenentnahme mittels rektaler Geräte verlief, wurde die Diarrhö als in Remission befindlich bezeichnet, sobald das Volumen im Vergleich zum Zeitpunkt der Einweisung (innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden) um 75 % gesunken war, oder sobald der Teilnehmer keinen flüssigen Stuhl mehr ausschied.
		Definition der Klassifizierung unerwünschter Ereignisse	Bezüglich derjenigen Laborwerte, die im Schweregrad im Vergleich zum Ausgangswert um 2 NCI-Grade angestiegen waren, wurde ein präzisierender Text hinzugefügt: Sämtliche derartig ansteigende Werte mussten als UEs dokumentiert werden, mit Ausnahme der Laborwerte für Albumin, Cholesterol, Glukose, Phosphat (Phosphor) und Lymphozyten, es sei denn, diese wurden vom Prüfarzt als signifikant eingestuft. Bezüglich der Klassifizierung lebensbedrohlicher Ereignisse wurde der Begriff „umgehend“ (<i>immediate</i>) als Kennzeichen eines Sterberisikos entfernt. Der Text bezüglich angeborener Anomalien oder Geburtsfehler wurde dahingehend präzisiert, dass sich die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			angeborenen Anomalien oder Geburtsfehler auf das Kind einer Teilnehmerin bezogen, die der Studienmedikation ausgesetzt war. Bezüglich der Klassifizierung von Ereignissen, die in einer persistenten oder signifikanten Behinderung/Unfähigkeit resultierten wurde der Ausdruck „substanzielle Störung der Fähigkeit eines Menschen, seine normalen Lebensfunktionen auszuführen“ (<i>substantial disruption of a person's ability to carry out normal life functions</i>) entfernt.
		Sämtliche unerwünschte Ereignisse	Der Text bezüglich der Dokumentation von UEs wurde dahingehend präzisiert, dass UEs auf dem iCRF für unerwünschte Ereignisse festgehalten werden sollten, und dass jegliches UE, das vor der Verabreichung der Studienmedikation auftrat, auf dem Screening Teleform festgehalten werden sollte, auch bei Teilnehmern, welche die Studie vor der Randomisierung abgebrochen hatten
		Analysepopulationen	Der Text bezüglich der Analysepopulationen wurde abgeändert, um die einzelnen Populationen neu zu definieren. Die mITT-Population für Heilung bestand aus Teilnehmern mit einer über positiven Toxinbefund bestätigten CDI, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Als Bestandteil dieser Definition der mITT-Population für Heilung wurde die CDI definiert als Vorliegen einer Diarrhö (Veränderung des Stuhlgangs mit > 3 ungeformten Stuhlgängen in den 24 Stunden vor der Randomisierung) sowie das Vorliegen von entweder Toxin A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 nach der Randomisierung. Die mITT-Population für Rückfälle war definiert als: Teilnehmer aus der mITT-Population für Heilung, die zum EOT-Zeitpunkt als geheilt eingestuft waren. Die mikrobiologisch untersuchbare Population für Heilung war definiert als: Teilnehmer mit einer CDI (wie oben in der Definition der mITT-Population für Remissionen beschrieben), die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten, und die mindestens 3 Behandlungstage (6 200 mg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Fidaxomicin- Dosen oder 12 125 mg Vancomycin-Dosen) und ein Therapieversagen verzeichneten. Teilnehmer konnten nur dann als unter Remission bezeichnet werden, wenn sie ≥ 8 Tage der verschriebenen Therapie (mindestens 16 200 mg Fidaxomicin-Dosen oder 32 125 mg Vancomycin-Dosen) erhalten, eine Untersuchung am Studienende vollendet und im Rahmen der Untersuchung am Studienende keine signifikanten Protokollverletzungen verzeichnet hatten. Als signifikante Protokollverletzungen wurde die Verwendung einer Begleitmedikation gegen CDI oder anderer Medikamente bezeichnet, welche die Beurteilung der Wirksamkeit beeinflussen konnten sowie andere Protokollbrüche, beurteilt im Rahmen einer verblindeten Prüfung vor der Entblindung der Studiendaten. Die mikrobiologisch untersuchbare Population für Rückfälle war definiert als: Teilnehmer aus der mikrobiologisch untersuchbaren Population für Heilung, die zum EOT-Zeitpunkt als geheilt eingestuft waren, eine Bestimmung des Rückfalls am Ende der Verlaufskontrolle aufwiesen, länger als 25 Tage nach der Behandlung auf Rückfälle hin nachuntersucht wurden und kein Rückfall aufwiesen, oder ≤ 30 Tage nach dem EOT-Zeitpunkt einen Rückfall aufwiesen.
		Handhabung fehlender Daten und frühzeitige Studienabbrüche	Es wurde ein Text hinzugefügt, der erläuterte, dass die Zusammenfassungen und Analysen mit wenigen Ausnahmen auf den gemessenen Daten basierten, d. h. ohne die Ergänzung fehlender Daten. Die Ausnahmen bestanden in der Heilung, der Rückfallrate, der Zeit bis zum Rückfall, der Gesamtwirksamkeit sowie der TTROD. Ausnahme bezüglich der Heilung: Fehlende Werte bezüglich der Klassifizierung als klinische Heilungen in den Angaben des Prüfarztes wurden durch die Klassifizierung als klinische Therapieversager ersetzt. Ausnahmen bezüglich der Rückfallraten: Fehlende Werte bezüglich der Klassifizierung als Rezidive oder Nicht-Rezidive in den Angaben des Prüfarztes wurden durch die Klassifizierung als Rückfälle ersetzt, sofern die fehlenden Werte für Teilnehmer mit mehr als 21

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Tage an Nachuntersuchungen nach dem Heilungszeitpunkt nicht als Nicht-Rezidive eingestuft werden mussten. Voraussetzung waren vollständig durchgeführte Untersuchungen an den Tagen 17, 24 und 31 (jeweils die Tage 7, 14 und 21 nach der Behandlung) ohne ein erneutes Auftreten der Diarrhö. Ausnahmen bezüglich der Zeiten bis zum Rückfall: Fehlende Werte für das Heilungsdatum (<i>Datum der Untersuchung</i> auf dem klinischen Patienten-erhebungsbogen [CRF]) sollte durch das <i>Datum der Visite</i> auf dem klinischen CRF ersetzt werden. Falls das Datum der Visite ebenfalls fehlte, sollte es durch das <i>Datum der letzten Dosiseinnahme</i> ersetzt werden. Fehlende Werte für das Datum des Rückfalls (auf dem CRF dokumentiert als <i>Datum, an dem das Rezidiv festgestellt wurde</i>), sollte durch das <i>Datum der Visite</i>, an dem der Rückfall festgestellt wurde, ersetzt werden. Falls das Datum der Visite ebenfalls fehlte, sollte es durch das <i>Datum der Patientenbefragung</i> am Studientag 31 ersetzt werden. Falls weder ein vollständiges Datum für die Heilung noch für das Auftreten eines Rückfalls ermittelt werden konnte, sollte die Dauer bis zum Rückfall nicht abgeleitet werden. Ausnahme bezüglich der Gesamtwirksamkeit: Die Ableitung der Werte für die Gesamtwirksamkeit sollte anhand der Klassifizierungen als Heilungen und des Rückfalls stattfinden, nachdem fehlende Werte ersetzt worden waren. Ausnahmen für die TTROD: Bezüglich fehlender Werte für UBM wurden die folgenden Regeln angewendet: 1. Bei sporadisch fehlenden Werten (fehlende Werte an irgend einem Tag/Tagen der Behandlungsphase, begrenzt von vorhandenen Werten), sollte die fehlende UBM durch die Zahl 4 (= bestehende Diarrhö) ersetzt werden. 2. Bei fehlenden Werten am Ende der Behandlungsphase sollte bei als klinische Therapieversager klassifizierten Teilnehmern die fehlende UBM durch die Zahl 4 (= bestehende Diarrhö) ersetzt werden, bei Teilnehmern, die als klinisch geheilt klassifizierte waren, durch die Zahl 3 (= keine Diarrhö). 3. Fehlende Werten zu Beginn der Behandlungsphase sollten nicht ersetzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			werden. Die Abschnitte „Heilung und Zeit bis zur Remission der Diarrhö“ sowie „Rückfallrate und Gesamtwirksamkeit“ wurden entfernt.
		Verpackungen	Die Angaben zu den Verpackungen wurden abgeändert, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass gleichartige Placebokapseln nicht in weitere Kapseln eingefüllt wurden, und dass jedes Kit für die Teilnehmer 11 individuelle Blisterkarten mit jeweils 4 Dosierungen enthielt. Die Angaben zu den Beschriftungen wurden derart abgeändert, dass jede Blisterkarte in sequentieller Reihenfolge (markiert als „Karte 1“ bis „Karte 10“ plus eine „Extrakarte“) beschriftet wurde, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen. Die Gebrauchsanweisungen gaben an, dass sowohl Datum als auch Uhrzeit jeder Dosisaufnahme auf der inneren Klappe der Blisterkarte dokumentiert werden sollten, um den richtigen Zeitpunkt der Einnahme sicherzustellen.
		Zusätzliche klinische Ausrüstung	Der Text in diesem Abschnitt wurde zur Klärung aktualisiert: Die den Prüfarzten zur Verfügung gestellte Ausrüstung beinhaltete klinische Laborausstattung, Ausrüstung zum Sammeln von Stuhlproben und studienspezifische Quelldokumente.
		Dokumentation der Studienmedikation	Der Text in diesem Abschnitt wurde abgeändert, um die angepasste Terminologie von „Paketen“ zu „Karten“ widerzuspiegeln.
		Einwilligungserklärung	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert: Zusätzlich zum Teilnehmer oder einem legalen Vertreter konnte auch ein Betreuer die Einwilligungserklärung sowie andere Dokumente (je nach lokalen Anforderungen) unterzeichnen, nachdem die Studieninhalte genau erklärt worden waren.
		Teilnehmeridentifizierungsregister	Der Text wurde aktualisiert, so dass die Teilnehmer in allen studienbezogenen Berichten und Korrespondenzen lediglich anhand der zugewiesenen Nummer identifiziert wurden.
		Handhabung der Laborproben	Bezüglich der PK-Stuhlproben wurde die Menge des in die entsprechend beschrifteten PK-Sammelrohre zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			überführenden Aliquots auf ca. 500 ml spezifiziert.
		Spannweiten der Laborparameter zur Identifizierung anomaler Laborwerte	Es wurde eine Notiz hinzugefügt, dass in den <i>Covance Laboratories</i> Phosphat als Phosphor erhoben wurde.
		Protokolländerung Nr. 2 vom 29. Mai 2007 für deutsche Studienzentren	
		Einschlusskriterien	Einschlusskriterium Nr. 1 wurde wie folgt abgeändert: Der Teilnehmer musste 18 Jahre oder älter sein. Einschlusskriterium Nr. 2 wurde wie folgt abgeändert: Gebärfähige Teilnehmerinnen mussten eine hocheffektive Methode zur Schwangerschafts-verhütung mit einer Misserfolgsquote bei korrekter und konsistenter Anwendung von < 1 % pro einsetzen. Dazu gehörten Implantate, injizierbare und kombinierte orale Verhütungsmittel, einige IUD, sexuelle Abstinenz und ein vasktomierter Partner.
		Protokolländerung Nr. 2 vom 14. Februar 2008 galt für alle Studienzentren, wurde in deutschen Studienzentren jedoch als Protokolländerung Nr. 3 bezeichnet, und in alle anderen Zentren als Protokolländerung Nr. 2.	
		Protokolländerung Nr. 2 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 3 (deutsche Studienzentren) vom 14. Februar 2008	
		Globale Änderungen	Die Definition der Diarrhö wurde folgendermaßen abgeändert: Zusammen mit anderen Kriterien wurde Diarrhö definiert als entweder > 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung oder bei Teilnehmern mit Geräten zur rektalen Probenentnahme > 200 ml ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung.
		Zeit- und Ereignisplan	Eine Fußnote wurde entfernt, die besagte, dass Teilnehmer, die vor Einnahme der 40. Dosis die Studie abbrechen, die Prozeduren des vorzeitigen Studienabbruchs abschließen sollten.
		Kontakttage	Der Titel dieses Abschnitts wurde abgeändert von „Kontakt (Tage 12-31 [+/- 2 Tage])“ zu „Kontakt (Tage 12-31 [+/- 1 Tag])“
		Frühzeitiger Studienabbruch	Eine Notiz wurde gelöscht, die besagte, dass als klinisch geheilt bezeichnete Teilnehmer mit 32 Dosierungen d. S. und S. nmedikation vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<table><tr><td></td><td>Behandlung□□bbruch zur Ver□a□□s□ontrolle bezüglich der Rückfallentwicklung geeignet waren.</td></tr><tr><td>Beschriftungen und Beschriftungs-anweisungen</td><td>Der Text □urde dah□n□ehend abgeändert, dass die Kit-Beschriftung kein Abrissetikett beinhaltete.</td></tr></table> Protokolländerung Nr. 3 vom 05. Juni 2008 galt für alle Studienzentren, wurde in deutschen Studienzentren jedoch als Protokolländerung Nr. 4 bezeichnet, und in allen anderen Zentren als Protokolländerung Nr. 3. <table><tr><td colspan="2">Protokolländerung Nr. 3 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 4 (deutsche Studienzentren) vom 05. Juni 2008</td></tr><tr><td>Beurteilung der Sicherheit</td><td>Der Text bezüglich EKGs wurde derart abgeändert, dass Teilnehmer mit einem QTc-Intervall von ≥ 60ms über dem Ausgangswert, oder deren QTc-Intervall nach der Behandlung auf über 500ms anstieg, mit jeglicher diagnostischer Methode oder Sicherheitsmaßnahme unter Beobachtung gestellt □erden□so□lten, die nach Urtei□ Prüfarz□ □ngebracht waren, bis das QTc-Intervall der Teilnehmers wieder den Ausgangswert erreicht hatte.</td></tr></table> Protokolländerung Nr. 4 vom 13. April 2009 galt für alle Studienzentren, wurde in deutschen Studienzentren jedoch als Protokolländerung Nr. 5 bezeichnet, und in allen anderen Zentren als Protokolländerung Nr. 4. <table><tr><td colspan="2">Protokolländerung Nr. 4 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 5 (deutsche Studienzentren) vom 13. April 2009</td></tr><tr><td>Einschlusskriterien und Analysepopulationen</td><td>Der Text bezüglich des Vorliegens entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung wurde derart abgeändert, dass auf das Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl hin geprüft wurde, und zwar innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit einem Therapieversagen unter Metronidazol bzw. 96 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit ≤ 24 Stunden unter einer Vorbehandlung gegen <i>Clostridium difficile</i>.</td></tr><tr><td>Bestimmung □der□ Fallzahl und Referenzen</td><td>Es wurden Referenzen zur Methode von Blackwelder und Makuch & Simon hinzugefügt.</td></tr></table> Veränderungen des statistischen Analyseplans (SAP) Der ursprüngliche SAP wurde am 10. Januar 2008 erstellt. Dieser		Behandlung□□bbruch zur Ver□a□□s□ontrolle bezüglich der Rückfallentwicklung geeignet waren.	Beschriftungen und Beschriftungs-anweisungen	Der Text □urde dah□n□ehend abgeändert, dass die Kit-Beschriftung kein Abrissetikett beinhaltete.	Protokolländerung Nr. 3 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 4 (deutsche Studienzentren) vom 05. Juni 2008		Beurteilung der Sicherheit	Der Text bezüglich EKGs wurde derart abgeändert, dass Teilnehmer mit einem QTc-Intervall von ≥ 60ms über dem Ausgangswert, oder deren QTc-Intervall nach der Behandlung auf über 500ms anstieg, mit jeglicher diagnostischer Methode oder Sicherheitsmaßnahme unter Beobachtung gestellt □erden□so□lten, die nach Urtei□ Prüfarz□ □ngebracht waren, bis das QTc-Intervall der Teilnehmers wieder den Ausgangswert erreicht hatte.	Protokolländerung Nr. 4 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 5 (deutsche Studienzentren) vom 13. April 2009		Einschlusskriterien und Analysepopulationen	Der Text bezüglich des Vorliegens entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung wurde derart abgeändert, dass auf das Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl hin geprüft wurde, und zwar innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit einem Therapieversagen unter Metronidazol bzw. 96 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit ≤ 24 Stunden unter einer Vorbehandlung gegen <i>Clostridium difficile</i> .	Bestimmung □der□ Fallzahl und Referenzen	Es wurden Referenzen zur Methode von Blackwelder und Makuch & Simon hinzugefügt.
	Behandlung□□bbruch zur Ver□a□□s□ontrolle bezüglich der Rückfallentwicklung geeignet waren.															
Beschriftungen und Beschriftungs-anweisungen	Der Text □urde dah□n□ehend abgeändert, dass die Kit-Beschriftung kein Abrissetikett beinhaltete.															
Protokolländerung Nr. 3 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 4 (deutsche Studienzentren) vom 05. Juni 2008																
Beurteilung der Sicherheit	Der Text bezüglich EKGs wurde derart abgeändert, dass Teilnehmer mit einem QTc-Intervall von ≥ 60ms über dem Ausgangswert, oder deren QTc-Intervall nach der Behandlung auf über 500ms anstieg, mit jeglicher diagnostischer Methode oder Sicherheitsmaßnahme unter Beobachtung gestellt □erden□so□lten, die nach Urtei□ Prüfarz□ □ngebracht waren, bis das QTc-Intervall der Teilnehmers wieder den Ausgangswert erreicht hatte.															
Protokolländerung Nr. 4 (nicht-deutsche Studienzentren) bzw. Protokolländerung Nr. 5 (deutsche Studienzentren) vom 13. April 2009																
Einschlusskriterien und Analysepopulationen	Der Text bezüglich des Vorliegens entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung wurde derart abgeändert, dass auf das Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl hin geprüft wurde, und zwar innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit einem Therapieversagen unter Metronidazol bzw. 96 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit ≤ 24 Stunden unter einer Vorbehandlung gegen <i>Clostridium difficile</i> .															
Bestimmung □der□ Fallzahl und Referenzen	Es wurden Referenzen zur Methode von Blackwelder und Makuch & Simon hinzugefügt.															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erfuhr am 03. Dezember 2009 eine Änderung mit folgenden Punkten: Der Begriff „mikrobiologisch untersuchbare Population“ wurde durch den Begriff „Per-Protocol-Population“ ersetzt. In der Primäranalyse wurde das einseitige 97,5%ige Konfidenzintervall zur Verwendung in der Untersuchung auf Differenzen in den Heilungen zwischen Fidaxomicin und Vancomycin durch das korrespondierende zweiseitige 95%ige Konfidenzintervall ersetzt. Änderung der Gesamtheilung als explorativen Endpunkt in einen sekundären Wirksamkeitsendpunkt. Eine Gate-Keeping-Strategie wurde hinzugefügt, um die Gesamtfehlerrate bei der Untersuchung der sekundären Endpunkte konstant zu halten. Der Vergleich auf Überlegenheit der Behandlungen anhand der Rückfälle und der Gesamtheilung sollte auf Basis der Gate-Keeping-Strategie erfolgen. Die Analyse des Schweregrades der Erkrankung zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurde hinzugefügt, zusammen mit der Definition der Kategorien „leicht“, „moderat“ und „schwer“ für den Schweregrad. Die logistische Regressionsanalyse für die Heilung, Rückfälle und Gesamtheilung beinhaltet die Begriffe „minimale Hemmkonzentration der Behandlung“, „Alter“ und „Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt des Studienbeginns“. Anstatt der Schätzer für die 25., 50. und 75. Perzentile der Zeitdauer bis zum Rückfall sollten die Schätzer für die 10. und 20. Perzentile berechnet werden. Es wurden Regeln für das Ersetzen von UBM-Daten bei Patienten mit periodisch verwendeten Geräten zur Probenentnahme aufgestellt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt: • Männliche oder weibliche ambulante oder stationäre Patienten mit einem Alter von mindestens 16 Jahren mit einer wie folgt definierten CDI: • Diarrhö, definiert als eine Veränderung des Stuhls mit > 3 ungeformten Stuhlgängen (<i>unformed bowel movement</i> = UBM); oder > 200 ml ungeformter Stuhl (bei Patienten mit Geräten zur rektalen Probenentnahme) in den 24 Stunden vor der Randomisierung, und • Vorliegen entweder des Toxins A oder B von <i>Clostridium difficile</i> im Stuhl innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit einem Therapieversagen unter Metronidazol bzw. 96 Stunden nach der Randomisierung bei Teilnehmern mit ≤ 24 Stunden unter einer Vorbehandlung gegen <i>Clostridium difficile</i>. • Das Alterskriterium unterschied sich für deutsche Studienzentren, an denen ein Mindestalter von 18 Jahren für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Teilnahme gefordert wurde. • Gebärfähige Frauen wurden aufgefordert, eine adäquate und zuverlässige Verhütungsmaßnahme anzuwenden (z. B. Barriere mit zusätzlichem Spermizid in Form von Schaum oder Gel, intrauterine Geräte, hormonelle Kontrazeptiva); postmenopausale Frauen mussten seit mindestens einem Jahr postmenopausal sein. Teilnehmer (sowohl Männer als auch Frauen) mussten sich einverstanden erklären, während der Behandlung sowie 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung und der Studie eine Zeugung zu vermeiden. Die Definition einer adäquaten Verhütungsmaßnahme unterschied sich für deutsche Studienzentren, an denen eine hocheffektive Methode mit einer Misserfolgsquote bei korrekter und konsistenter Anwendung von < 1 % pro Jahr einherging. Dazu gehörten Implantate, injizierbare und kombinierte orale Verhütungsmittel, einige IUD, sexuelle Abstinenz und ein vasktomierter Partner. • Alle Teilnehmer mussten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. • Der Gebrauch von Opiaten wurde zugelassen, sofern der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung auf eine stabile Dosis eingestellt war und eine gleichbleibende Dosierung innerhalb der Behandlungsphase zu erwarten war. • Teilnehmer konnten in die Studie eingeschlossen werden, auch wenn eine mindestens dreitägige Behandlung mit Metronidazol versagt hatte, der Teilnehmer weiterhin unter Diarrhö ohne signifikante klinische Verbesserung litt und weiterhin einen positiven Toxinbefund aufwies. Ausschlusskriterien: Teilnehmer, die irgend eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: • Lebensbedrohliche oder fulminante CDI (Leukozytenzahl > 30 x 10⁹/l, Temperatur > 40°C, oder Evidenz für Hypotension [systolischer Blutdruck < 90mmHg], sowie septischer Schock, Peritonealzeichen oder signifikante Dehydrierung). • Toxisches Megakolon. • Vorherige Exposition gegenüber Fidaxomicin. • Schwangere oder stillende Frauen. • Hohes Todesrisiko innerhalb von 72 Stunden aus jeglichem Grund. • Einnahme von Begleitmedikationen: orales Vancomycin, Metronidazol, orales Bacitracin, Fusidinsäure, Rifaximin, Nitazoxanid, oder verwandte Medikamente. Falls nach Meinung des Prüfarztes die klinische Notwendigkeit bestand, eine Therapie zu beginnen, bevor die Laborresultate für Stuhltoxine verfügbar waren, so war die Gabe von 4 Dosen Metronidazol und/oder Vancomycin gestattet, jedoch nicht länger als für einen Zeitraum von 24 Stunden. Obwohl vorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten (solange sie diese Vorbehandlung nicht länger als 24 Stunden erhalten hatten), wurden Teilnehmer ohne vorhergehende Behandlung gegen CDI im Rahmen der vorliegenden Studie bevorzugt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Voraussichtliche Notwendigkeit, die Einnahme anderer antibakterieller Substanzen über einen Zeitraum von 7 Tagen ab Studienbeginn hinaus fortzusetzen. • Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes andere Medikamente zur Kontrolle der Diarrhö (z. B. Loperamid) oder die Peristaltik beeinflussende Medikamente einnehmen mussten. • Unfähig oder nicht willens, sich an das Studienprotokoll zu halten, inklusive der Einnahme von Kapseln, der Blutentnahme und der Ablieferung von Stuhlproben nach Plan. • Teilnahme an anderen klinischen Studien mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 1 Monat vor dem Auswahlverfahren oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. • Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn in der Patientenanamnese. • Mehrfaches Auftreten (definiert als mehr als ein vorheriges Auftreten) von CDI innerhalb der letzten 3 Monate; Patienten, bei denen die CDI zum ersten Mal innerhalb der letzten 3 Monate aufgetreten war, konnten in die Studie aufgenommen werden. • Teilnehmer, die sich nach Meinung des Prüfarztes nicht für die Studie eigneten, z. B. Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegenüber Vancomycin.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Prüfärzte: Multizentrisch: Teilnehmer in Kanada wurden von 11 Prüfärzten rekrutiert, in den US von 30 Prüfärzten und in Europa von 45 Prüfärzten. Studienzentren: Teilnehmer in Kanada wurden von 11 Studienzentren rekrutiert, in den US von 30 Studienzentren und in Europa von 45 Studienzentren. Koordination und Hauptprüfarzt: Derrick Crook, MBCh John Radcliffe Hospital, Abteilung für Mikrobiologie und Infektionskrankheiten Level 7, Headington Oxford, OX3 9DU Großbritannien Tel. 0044 (0) 1865 221226 Tel. 0044 (0) 1865 764192
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Verabreichte Medikamente Die beiden in dieser Studie verabreichten Medikamente wurden in unterschiedlichen Dosierungsintervallen eingenommen. Fidaxomicin wurde nach dem Intervallschema q12h eingenommen (alternierend mit dem Placebo q12h, so dass entweder Fidaxomicin oder Placebo im Intervallschema q6h eingenommen wurden), während Vancomycin, der Komparator in der vorliegenden Studie, alle 6 Stunden verabreicht wurde (q6h). Sowohl Vancomycin als auch Fidaxomicin waren in Blisterkarten verpackt und derart verkapselt, dass sie identisch aussahen. Im Rahmen der 10-tägigen Behandlungsphase nahmen die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																								
		Teilnehmer die maskierte Studienmedikation im Intervallschema q6h (QID; 40 Dosierungen) oral ein. Die Teilnehmer in der Fidaxomicin-Gruppe erhielten eine 200 mg Kapsel BID mit intermittierenden gleichartigen Placebosdosierungen, ebenfalls BID verabreicht, insgesamt also 4 Kapseln am Tag. Die Teilnehmer in der Vancomycin-Gruppe erhielten 125 mg Kapseln QID. Alle Kapseln waren in den entsprechend beschrifteten Blisterkarten verpackt.																																																																																																																																																								
6	Zielkriterien																																																																																																																																																									
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die Hauptziele der vorliegenden Studie waren: Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bezüglich der Heilung bei der Behandlung von CDI. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fidaxomicin bei Patienten mit CDI. Das Sekundärziel der vorliegenden Studie bestand in der Beurteilung der Rückfallrate und der Gesamtheilung der CDI unter der Behandlung mit Fidaxomicin. Zudem wurde ein explorativer Endpunkt, TTROD, untersucht. Erhebungszeitpunkte: Table 1. Time and Events Schedule <table><tr><th>Assessment</th><th>Pre-Randomization/ Randomization/ Day 1^a</th><th>Treatment Period^b Days 2-9</th><th>EOT Visit Days 10-11</th><th>Contact^b Days 12-31</th><th>Unscheduled Visit for Recurrence^c</th><th>Early Termination</th><th>Post-Study Visit^{b,c} Days 36-40</th></tr><tr><td>Informed consent</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inclusion/ exclusion</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Medical history</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Physical examination</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>ECG^{d,e}</td><td>X</td><td>X^d</td><td>X^e</td><td></td><td></td><td>X^d</td><td></td></tr><tr><td>Vital signs^f</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Clinical laboratory tests</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>PK blood samples^{g,h}</td><td>X^g</td><td>X^g</td><td>X^{g,h}</td><td></td><td></td><td>X^{g,h}</td><td></td></tr><tr><td>Stool sample^{h,i}</td><td>Xⁱ</td><td></td><td>X^h</td><td></td><td>X^{h,i}</td><td>X^{h,i}</td><td></td></tr><tr><td>Adverse events</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Concomitant medications</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Pregnancy test^j</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Continued on next page Table 1. Time and Events Schedule Continued from previous page <table><tr><th>Assessment</th><th>Pre-Randomization/ Randomization/ Day 1^a</th><th>Treatment Period^b Days 2-9</th><th>EOT Visit Days 10-11</th><th>Contact^b Days 12-31</th><th>Unscheduled Visit for Recurrence^c</th><th>Early Termination</th><th>Post-Study Visit^{b,c} Days 36-40</th></tr><tr><td>Investigator evaluation of signs and symptoms of CDI</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X^m</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Determine clinical response</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Assess outcome regarding recurrence</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Study medication administration</td><td>Xⁿ</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subject interview (CDI status)^j</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table> Continued on next page	Assessment	Pre-Randomization/ Randomization/ Day 1 ^a	Treatment Period ^b Days 2-9	EOT Visit Days 10-11	Contact ^b Days 12-31	Unscheduled Visit for Recurrence ^c	Early Termination	Post-Study Visit ^{b,c} Days 36-40	Informed consent	X							Inclusion/ exclusion	X							Medical history	X							Physical examination	X		X		X	X	X	ECG ^{d,e}	X	X ^d	X ^e			X ^d		Vital signs ^f	X		X		X	X	X	Clinical laboratory tests	X		X			X		PK blood samples ^{g,h}	X ^g	X ^g	X ^{g,h}			X ^{g,h}		Stool sample ^{h,i}	X ⁱ		X ^h		X ^{h,i}	X ^{h,i}		Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	Pregnancy test ^j	X							Assessment	Pre-Randomization/ Randomization/ Day 1 ^a	Treatment Period ^b Days 2-9	EOT Visit Days 10-11	Contact ^b Days 12-31	Unscheduled Visit for Recurrence ^c	Early Termination	Post-Study Visit ^{b,c} Days 36-40	Investigator evaluation of signs and symptoms of CDI	X	X	X	X ^m	X	X	X	Determine clinical response			X	X		X		Assess outcome regarding recurrence					X		X	Study medication administration	X ⁿ	X	X					Subject interview (CDI status) ^j	X	X	X	X	X	X	X
Assessment	Pre-Randomization/ Randomization/ Day 1 ^a	Treatment Period ^b Days 2-9	EOT Visit Days 10-11	Contact ^b Days 12-31	Unscheduled Visit for Recurrence ^c	Early Termination	Post-Study Visit ^{b,c} Days 36-40																																																																																																																																																			
Informed consent	X																																																																																																																																																									
Inclusion/ exclusion	X																																																																																																																																																									
Medical history	X																																																																																																																																																									
Physical examination	X		X		X	X	X																																																																																																																																																			
ECG ^{d,e}	X	X ^d	X ^e			X ^d																																																																																																																																																				
Vital signs ^f	X		X		X	X	X																																																																																																																																																			
Clinical laboratory tests	X		X			X																																																																																																																																																				
PK blood samples ^{g,h}	X ^g	X ^g	X ^{g,h}			X ^{g,h}																																																																																																																																																				
Stool sample ^{h,i}	X ⁱ		X ^h		X ^{h,i}	X ^{h,i}																																																																																																																																																				
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																			
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																			
Pregnancy test ^j	X																																																																																																																																																									
Assessment	Pre-Randomization/ Randomization/ Day 1 ^a	Treatment Period ^b Days 2-9	EOT Visit Days 10-11	Contact ^b Days 12-31	Unscheduled Visit for Recurrence ^c	Early Termination	Post-Study Visit ^{b,c} Days 36-40																																																																																																																																																			
Investigator evaluation of signs and symptoms of CDI	X	X	X	X ^m	X	X	X																																																																																																																																																			
Determine clinical response			X	X		X																																																																																																																																																				
Assess outcome regarding recurrence					X		X																																																																																																																																																			
Study medication administration	X ⁿ	X	X																																																																																																																																																							
Subject interview (CDI status) ^j	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Table 1. Time and Events Schedule <i>Continued from previous page</i> ^a Subjects could have been treated on a combined inpatient/outpatient basis at the discretion of the investigator. All assessments occurred daily on Days 2-13. Day 1 = treatment period (Day 1). ^b Subject interviews daily up to EOT visit (≤ 2 days). These interviews may have been conducted by telephone. Subjects were contacted 2 to 4 days after the last dose of study drug to determine clinical response and then weekly thereafter (Day 17 ± 1 day, Day 24 ± 1 day, Day 31 ± 1 day) until recurrence or post-study visit. ^c Subjects considered primary cures, but who subsequently discontinued from the study for any reason (e.g., recurrence) before the post-study visit had all post-study visit procedures performed. ^d An ECG was performed for any subject who experienced a cardiovascular related significant medical event (e.g., tachyarrhythmia). ^e ECG was collected immediately before the PK sample. ^f Included blood pressure, pulse, and body temperature. Height and weight were collected at Day 1 visit only. ^g PK samples were obtained on Day 1 before dosing and between 3 and 5 hours after dosing. A PK sample was collected if subject experienced an SAE during Days 1-13. ^h PK samples were obtained before dosing and 3 to 5 hours after dosing providing the first or third dose of the last pack was administered in the clinic. If these doses were not administered in the clinic, a single PK sample was collected and the date and time of sample collection were recorded. ⁱ Stool sample was split into 2 aliquots, 1 for toxin assay at the study site, and 1 for reference laboratory (for microbiological testing). ^j Performed in subjects meeting criteria for diarrhea. ^k Stool sample collected for PK analysis. ^l Urine pregnancy tests were used to qualify the subject for randomization. For the duration of the study, if there was a suspicion of pregnancy, a confirmatory serum test was performed. ^m For hospitalized subjects only. ⁿ Study drug was administered after all other baseline Day 1 procedures were completed. Abbreviations: ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetic(s); CDI = <i>C. difficile</i> infection; EOT = end of therapy
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Bestimmung der Fallzahlen basierte auf dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bezüglich der Heilung zum Zeitpunkt der Visite am Behandlungsende anhand der PP-Population. Die Berechnung unterlag der Annahme einer 90%igen Teststärke und einer 2,5%igen (einseitigen) Typ I-Fehlerrate. Der Schwellenwert für die Nicht-Unterlegenheit von 10 % basierte auf den im Studienprotokoll formulierten Argumenten. In einer den Teilnahmebedingungen der Studie genügenden Population mit bestätigter CDI wurden eine Heilung von 85 % sowie eine Auswertbarkeitsquote von 80 % angenommen. Auf Grundlage der ursprünglichen Annahmen und unter Verwendung der Methoden von Blackwelder (Blackwelder 1982) und Makuch und Simon (Makuch 1978), hätten 530 Teilnehmer (265 pro Behandlungsarm) eine Teststärke von ungefähr 90 % zur Beurteilung der Wirksamkeit von Fidaxomicin bei der Heilung von CDI gewährleistet. Daher wurde geplant, 664 Teilnehmer zu rekrutieren, um letztendlich ca. 530 auswertbare Teilnehmer zu erhalten. Die Ergebnisse einer vorherigen Studie (101.1.C.003) resultierten vor der Sperre der Studiendatenbank und der Entblindung in einer Gesamtheilung von 90,9 % sowie einer Auswertbarkeitsquote von 87 % unter allen Teilnehmern. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser vorherigen Studie wurde eine verblindete Neubestimmung der Fallzahlen für die vorliegende Studie vorgenommen, wobei die Heilung auf 90 % und die Auswertbarkeitsquote auf 85 % aktualisiert wurden. Basierend auf diesen neuen Voraussetzungen ergab sich eine für die Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Heilungen notwendige Fallzahl von 483 Teilnehmern. Daher wurde die Rekrutierung von Studienteilnehmern im November 2009 abgebrochen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierte Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden an jedem Studienzentrum randomisiert und stratifiziert nach entweder dem Vorliegen einer einzelnen vorherigen Krankheitsepisode innerhalb von 3 Monaten oder der Krankheitsfreiheit innerhalb der letzten 3 Monate
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Teilnehmer wurden an jedem Studienzentrum randomisiert und stratifiziert nach entweder dem Vorliegen einer einzelnen vorherigen Krankheitsepisode innerhalb von 3 Monaten oder der Krankheitsfreiheit innerhalb der letzten 3 Monate. Nachdem die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt worden war, rief das jeweilige Prüfzentrum das interaktive Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i> = IVRS) oder das interaktive Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i> = IWRS) an, um eine dem jeweiligen Teilnehmer zugewiesene Randomisierungsnummer und eine Nummer für das Behandlungs-Kit zu erhalten. Diese basierten auf einem computergenerierten Randomisierungsschema. Das korrespondierende Behandlungs-Kit wurde zusammen mit den Anweisungen zur Verabreichung der Studienmedikation ausgeteilt. Die Liste mit den Randomisierungscodes und den zugewiesenen Behandlungen wurden im Studienprotokoll festgehalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Item 9.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Patienten als auch die Personen, die die Behandlung durchführten waren verblindet. Die Verblindung wurde mittels interaktivem Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i> = IVRS) oder dem interaktiven Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i> = IWRS) vorgenommen, um eine dem jeweiligen Teilnehmer zugewiesene Randomisierungsnummer und eine Nummer für das Behandlungs-Kit zu erhalten. Diese basierten auf einem computergenerierten Randomisierungsschema.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Im Rahmen der Behandlungsphase nahmen die Teilnehmer die maskierte Studienmedikation im Intervallschema q6h (QID; 40 Dosierungen) oral ein. Sowohl Vancomycin, OPT-80 als auch das entsprechende Placebo waren derart verkapselt, dass sie identisch aussahen und waren in Blisterkarten verpackt. Die verkapselten Kapseln wurden in einem Kit für die Teilnehmer verpackt, welches entweder 4 oder 11 individuelle Blisterkarten enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das statistische Hauptziel der vorliegenden Studie bestand im Nachweis der Nicht-Unterlegenheit eines 10-tägigen Therapieregimes mit 200 mg Fidaxomicin PO q12h im Vergleich zu einem 10-tägigen Therapieregime mit 125 mg Vancomycin PO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		q6h bei der Behandlung der CDI zum Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Heilung. Die Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde mittels einer Untersuchung auf Nicht-Unterlegenheit hin beurteilt. Die Differenz der Heilungen wurde anhand von zweiseitigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs) berechnet (Fidaxomicin versus Vancomycin). Auf Grundlage der Kommentare der amerikanischen <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) zum statistischen Analyseplan (SAP) wurde die Berechnung der einseitigen 97,5%igen CIs bezüglich der Differenz der Heilungen zwischen den Behandlungsarmen durch zweiseitige 95%ige CIs ersetzt. Eine untere CI-Schwelle > 10 % sollte die Nicht-Unterlegenheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei der Behandlung der CDI aufzeigen. Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der vorliegenden Studie bestand in der Rückfallrate der CDI innerhalb von 28±2 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt bestand in der Gesamtheilung (Anteil der geheilten Teilnehmer ohne Rückfälle). Für beide sekundäre Endpunkte wurde ein χ^2-Test für die Differenz der Anteile angewendet, um die Überlegenheit von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin zu demonstrieren, zusammen mit den zweiseitigen 95%igen CIs bezüglich der Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Ein Gate-Keeping-Strategie wurde eingesetzt, um die Gesamtfehlerrate bei der Analyse der sekundären Endpunkte konstant zu halten. Die TTROD war der im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchte explorative Endpunkt. Die unter der Behandlung auftretenden Unterschiede im TTROD wurde mittels der <i>Kaplan-Meier</i>-Methode und dem generalisierten <i>Wilcoxon</i>-Test untersucht. Sämtliche Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der Intent-To-Treat (ITT)-Population und der Per-Protocol (PP)-Population vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand verschiedener Subgruppen beurteilt, darunter die Gruppen Alter, Geschlecht, Abstammung, vorheriges Auftreten einer CDI, Herkunftsland, Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn, Therapie mit Antibiotika innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn, Therapieversagen unter Metronidazol vor Studienbeginn, antibakterielle Begleittherapie, Teilnehmerstatus (ambulant/stationär), anfänglicher Erregerstamm der CDI (d. h. BI-Stamm oder Nicht-BI-Stamm). Aufgrund der Tatsache, dass die erwartete Zahl der Studienzentren mit einer geringen Teilnehmerzahl relativ groß war, wurde zusätzlich eine Prüfung der allgemeine Datenkonsistenz zwischen den Studienzentren durch Ansicht der Zusammenfassung deskriptiver Statistiken aus den jeweiligen Zentren vorgenommen. Eine genaue Beschreibung des Analyseplans ist dem SAP zu entnehmen.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Abbildung 22.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 22.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 19. April 2007 (Einschluss des ersten Studienteilnehmers) Datum des Studienendes: 11. Dezember 2009 (letzte Visite des letzten Studienteilnehmers)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

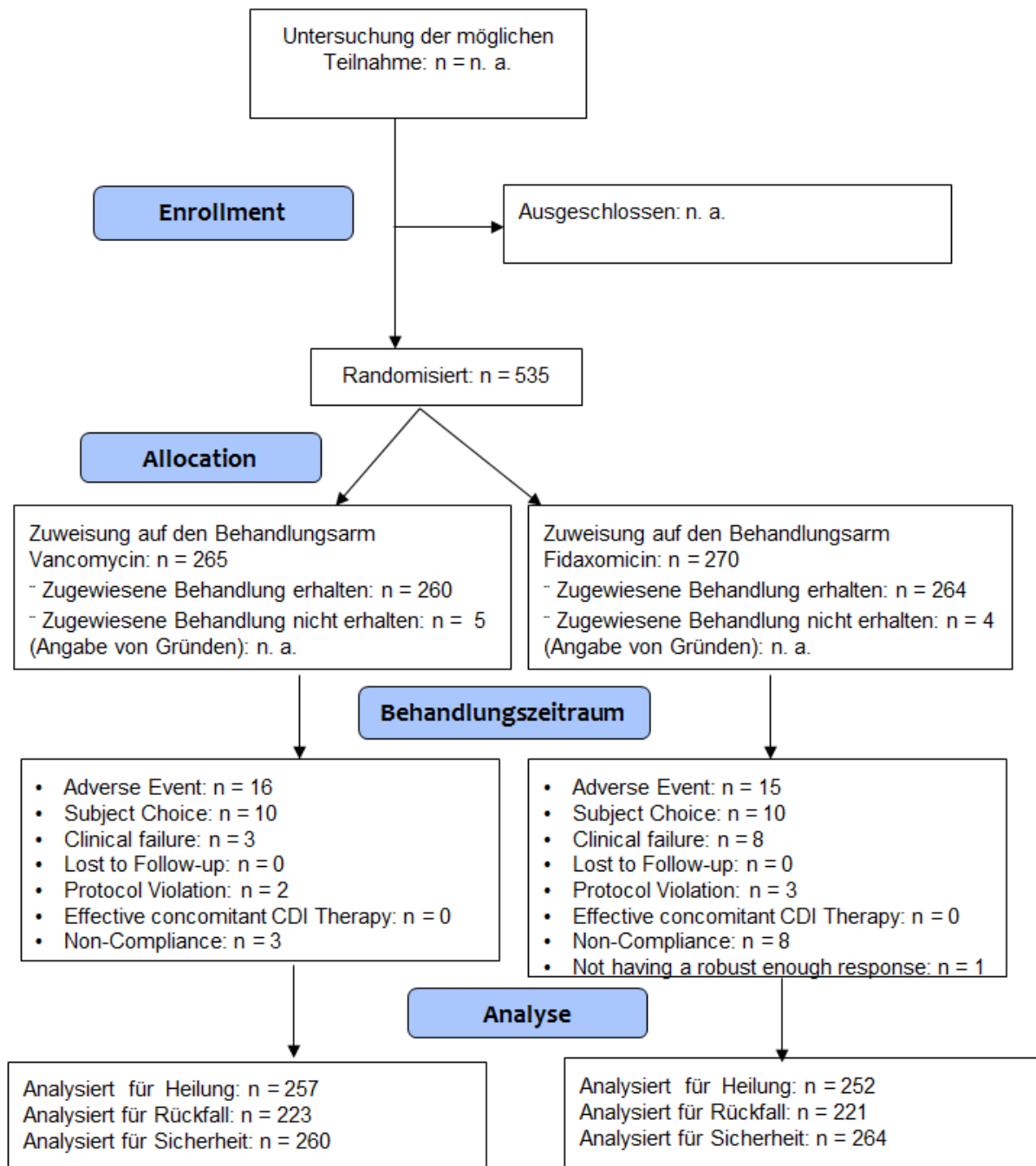


Abbildung 22: Flussdiagramm zum Patientenfluss, Studie 101.1.C.004

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004

Studie: 101.1.C.003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrhea (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a)	101.1.C.003
Louie TJ, Miller MA, Mullane KM <i>et al.</i> Fidaxomicin versus Vancomycin for <i>Clostridium difficile</i> infection. The New England Journal of Medicine 2011;364:422-31. (Louie 2011)	101.1.C.003 (Louie 2011)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Weder der Patient noch der Prüfarzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Weder der Patient noch der Prüfarzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rückfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ungeformte Stuhlgänge**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☒ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen der statistischen Auswertungen zu diesem Endpunkt fiel auf, dass sowohl in dem Vancomycin- als auch in dem Fidaxomicin-Therapiearm der mITT- und der PP-Population zwischen 27 % und 36 % der behandelten Patienten nicht in die Endpunktauswertung am Studientag 12 eingingen.

Zudem wurden gemäß den klinischen Studienberichten für den Fall, dass bei einem Studienpatienten die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, folgende Vorgehensweise festgelegt:

- Für den Fall, dass während der Behandlungsphase die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, wurde diese mit einer Anzahl von vier angegeben (aktive Diarrhö).
- Für den Fall, dass am Ende der Behandlungsphase die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, wurde diese für die Therapieversager mit einer Anzahl von vier und für die Studienpatienten, die als geheilt eingestuft wurden, mit drei ungeformten Stuhlgängen (keine aktive Diarrhö) angegeben.
- Daten, welche zu Beginn der Behandlungsphase nicht erhoben wurden, wurden nicht ersetzt.

Da ein Drittel der Patienten nicht in die Analyse einging, und da aus den klinischen Studienberichten nicht hervorgeht, bei wievielen Patienten die oben beschriebene Vorgehensweise zum Ersetzen der fehlenden Daten angewendet wurde, und es in den klinischen Studienberichten diesbezüglich auch keine statistischen Analysen gibt, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- ☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einstufung resultiert aus der oben beschriebenen Einschränkung des ITT-Prinzips.

Endpunkt: Vancomycin-resistente Enterokokken**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Erhebungsmethode wurden nur 292 Patienten statt der ursprünglichen 596 Patienten hinsichtlich des Endpunkts „Vancomycin-resistente Enterokokken“ untersucht. Voraussetzung für die Auswertung der Vancomycin-resistenten Enterokokken war die Einreichung einer Stuhlprobe zum Studienanfang und zum Studienende. 304 Patienten haben diese Voraussetzung nicht erfüllt, so dass diese nicht in die Auswertung miteinfließen konnten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einstufung als „hoch“ resultiert aus der oben beschriebenen eingeschränkten Umsetzung des ITT-Prinzips.

Endpunkt: Fieber**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ ja

☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse auf der subjektiven Einschätzung des Studienarztes basierte, war eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ möglich. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einstufung resultiert daraus, dass die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse auf der subjektiven Einschätzung des Studienarztes basierte und somit eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ möglich ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: 101.1.C.004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrhea (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)	101.1.C.004
Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with <i>Clostridium difficile</i> in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases 2012 Apr;12(4):281-9. (Cornely 2012b)	101.1.C.004

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Weder der Patient noch der Prüfarzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Weder der Patient noch der Prüfarzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in

begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rückfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ungeformte Stuhlgänge**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☒ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen der statistischen Auswertungen zu diesem Endpunkt fiel auf, dass sowohl in dem Vancomycin- als auch in dem Fidaxomicin-Therapiearm der mITT- und der PP-Population zwischen 27 % und 36 % der behandelten Patienten nicht in die Endpunktauswertung am Studientag 12 eingingen.

Zudem wurden gemäß den klinischen Studienberichten für den Fall, dass bei einem Studienpatienten die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, folgende Vorgehensweise festgelegt:

- Für den Fall, dass während der Behandlungsphase die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, wurde diese mit einer Anzahl von vier angegeben (aktive Diarrhö).
- Für den Fall, dass am Ende der Behandlungsphase die Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nicht erhoben wurde, wurde diese für die Therapieversager mit einer Anzahl von vier und für die Studienpatienten, die als geheilt eingestuft wurden, mit drei ungeformten Stuhlgängen (keine aktive Diarrhö) angegeben.
- Daten, welche zu Beginn der Behandlungsphase nicht erhoben wurden, wurden nicht ersetzt.

Da ein Drittel der Patienten nicht in die Analyse einging, und da aus den klinischen Studienberichten nicht hervorgeht, bei wievielen Patienten die oben beschriebene Vorgehensweise zum Ersetzen der fehlenden Daten angewendet wurde, und es in den klinischen Studienberichten diesbezüglich auch keine statistischen Analysen gibt, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- ☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einstufung resultiert aus der oben beschriebenen Einschränkung des ITT-Prinzips.

Endpunkt: Fieber**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ ja

☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse auf der subjektiven Einschätzung des Studienarztes basierte, war eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ möglich. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einstufung resultiert daraus, dass die Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse auf der subjektiven Einschätzung des Studienarztes basierte und somit eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des Endpunkts „schwere unerwünschte Ereignisse“ möglich ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
