

IQWiG-Berichte – Nr. 159

**Fidaxomicin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-05
Version: 1.0
Stand: 11.04.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fidaxomicin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.01.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Henning Schulze-Bergkamen, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Mandy Kromp
- Stefan Lhachimi
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

Schlagwörter: Fidaxomicin, Clostridium Difficile, Nutzenbewertung

Keywords: Fidaxomicin, Clostridium Difficile, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	26
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	27
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	30
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	30
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	30
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	31
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	35
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	35
2.7.2.3.2 Studienpool	35
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	38
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	39
2.7.2.4.3 Ergebnisse	39

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	43
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	43
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	43
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	43
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	43
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	44
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	45
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	45
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	45
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	45
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	45
3	Kosten der Therapie	46
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	46
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	46
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	46
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	48
3.2.1	Behandlungsdauer	49
3.2.2	Verbrauch	49
3.2.3	Kosten.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49
3.2.6	Versorgungsanteile	50
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	50
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	51

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	51
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	51
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	52
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	52
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	52
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
6	Literatur	56
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	13
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin	15
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	16
Tabelle 9: Ergebnisse (Nutzen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin....	17
Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation	21
Tabelle 11: Fidaxomicin vs. Vancomycin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit schweren oder rekurrenten CDI-Krankheitsverläufen	24
Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI	25
Tabelle 13: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	26
Tabelle 14: Stationäre Fälle laut KISS	47
Tabelle 15: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	52
Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	53

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Gesamtheilung nach Schweregrad (Nonresponder): Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	19
Abbildung 2: Meta-Analyse, Gesamtheilung nach Rekurrenz (Nonresponder): Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhöen
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EU CTR	European Union Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fidaxomicin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fidaxomicin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin gemäß Zulassung für folgende Indikation: Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD).

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- 1) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDAD: Metronidazol
- 2) bei schweren Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin
- 3) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin

Der pU folgt der Festlegung des G-BA, stellt aber lediglich Ergebnisse zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Dementsprechend enthält das Dossier keine Darstellung eines Vergleichs von Fidaxomicin mit Metronidazol.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien mit einer Mindestdauer von 38 Tagen berücksichtigt. Dies entsprach dem Vorgehen des pU.

Ergebnisse

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Metronidazol bei milden, das heißt allen nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI lagen keine Daten vor.

Zum direkten Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin standen 2 relevante Studien (Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004) zur Verfügung. Dabei handelte es sich um 2 randomisierte kontrollierte Studien, jeweils Zulassungsstudien für Fidaxomicin. Eingeschlossen wurden Patienten ab 16 Jahren mit CDI, diagnostiziert über das Vorliegen einer Diarrhö und den Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin A oder B. Die Studien bestanden jeweils aus einer 10-tägigen Behandlungsphase und einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen. Da in die Studien zum großen Teil (mindestens 47 %) auch Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem und nicht rekurrentem Krankheitsverlauf der CDI eingeschlossen wurden, waren die Studien jeweils nicht als

Ganzes relevant. Die Nutzenbewertung stützte sich daher in erster Linie auf die Ergebnisse der Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI und die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien wurden nur ergänzend dargestellt.

Dies weicht maßgeblich vom Vorgehen des pU ab, der primär die Ergebnisse der Gesamtpopulationen herangezogen hat. Schweregrad und Rekurrenz der Erkrankung betrachtete der pU als relevante Subgruppenmerkmale und stellte die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen nur für die Endpunkte dar, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p-Wert der Interaktionstests $< 0,2$). Wenn sich keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen durch den Schweregrad oder die Rekurrenz der Erkrankung zeigten, hat der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen. Das Vorgehen, die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen nur bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation darzustellen, wurde als nicht adäquat bewertet, da sich die Fragestellung dieser Nutzenbewertung explizit auf die Teilpopulationen bezieht und ein Interaktionstest allein nicht zum Nachweis der Gleichwertigkeit geeignet ist.

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils auf Studienebene und, für die betrachteten Endpunkte, auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Mortalität (Endpunkt: Gesamtmortalität)

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin lagen für den Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf keine Daten vor. Es ist daher unklar, ob für diese Teilpopulation ein Vor- oder Nachteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin vorliegt.

In der relevanten Teilpopulation der Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zeigte sich – wie in der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Fidaxomicin für Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Mortalität nicht belegt. Eine entsprechende Auswertung für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf lag nicht vor.

Morbidität (Endpunkt: Gesamtheilung)

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin lagen für die relevante Teilpopulation, differenziert nach Patienten mit schwerem und mit rekurrentem Krankheitsverlauf, Daten zum Endpunkt Gesamtheilung vor. Erhoben wurde dabei der Anteil der Patienten, die nach der 10-tägigen Behandlung als geheilt eingestuft wurden und zugleich bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ohne Rückfall blieben. Dieser Endpunkt berücksichtigt die vom pU berichteten Endpunkte Heilung und Rückfall, erlaubt aber im Gegensatz zu diesen eine

Bewertung über den gesamten relevanten Zeitraum, also inklusive einer adäquaten Nachbeobachtung.

Für die Teilpopulation der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf und für die Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Effektschätzer jeweils numerisch in die Richtung zugunsten von Fidaxomicin zeigten. In der Gesamtpopulation zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin. Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch Schweregrad oder Rekurrenz und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer wurde davon ausgegangen, dass die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragbar ist. Auf Basis der vorhandenen Ergebnisse ergab sich so ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin. Da die Bewertung aber maßgeblich auf Ergebnissen einer nicht relevanten Population beruhte, war das Ausmaß nicht quantifizierbar.

Damit ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen zugunsten von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin hinsichtlich des Endpunkts Gesamtheilung für die Population der Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Nebenwirkungen

Zum Komplex Nebenwirkungen lagen im Dossier keine Ergebnisse für die zum Vergleich Fidaxomicin versus Vancomycin relevanten Teilpopulationen mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf vor. Daher werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien nur ergänzend dargestellt, um einen Eindruck vom möglichen Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten.

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei der Effektschätzer der Meta-Analyse numerisch in die Richtung zuungunsten von Fidaxomicin zeigte bei einem insgesamt hohen Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Vor diesem Hintergrund lässt sich ein größerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin ohne die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen nicht ausschließen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit nicht schwerer behandlungspflichtiger CDI und derjenigen Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt voneinander dargestellt.

Patienten mit rekurrentem oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI ergibt sich hinsichtlich der positiven Effekte ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin für den Endpunkt Gesamtheilung. Für die relevanten Teilpopulationen (mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wohl aber für die Gesamtpopulation. Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer wurde davon ausgegangen, dass die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragbar ist. Daher lässt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Das Ausmaß ist jedoch nicht quantifizierbar, es ist vor dem Hintergrund des Ergebnisses der Gesamtpopulation höchstens beträchtlich. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Fidaxomicin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt. Da dies auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausreichend dargelegt, dass die positiven die negativen Effekte überwiegen. Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI lagen ebenfalls nicht vor. Insgesamt ist damit ein Zusatznutzen von Fidaxomicin für die Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI nicht belegt.

Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem CDI-Krankheitsverlauf

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Metronidazol bei nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI wurden vom pU keine Daten vorgelegt. Für diese Patienten ist der Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von derjenigen des pU ab, der für die Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Fidaxomicin wurde gemäß Zulassung [3] für folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) [3].

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- 1) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDAD: Metronidazol
- 2) bei schweren Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin
- 3) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin

Der pU folgt der Festlegung des G-BA, stellt aber lediglich Ergebnisse zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Metronidazol bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI lagen somit keine Daten vor. Dementsprechend beansprucht der pU für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen. Der Interpretation des pU mit Hinweis auf das Beratungsgespräch beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgend wurden im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung unter milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen alle diejenigen verstanden, die behandlungspflichtig sind, aber weder den Kriterien für einen schweren noch für einen rekurrenten Verlauf entsprechen. Im Folgenden wird für diese Teilpopulation der Begriff „nicht schwere behandlungspflichtige Krankheitsverläufe“ verwendet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien mit einer Mindestdauer von 38 Tagen berücksichtigt. Dies entsprach dem Vorgehen des pU.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fidaxomicin (bis zum 18.10.2012 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern zu Fidaxomicin (letzte Suche am 23.10.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. am 26.10.2012 in Studienregistern)

Eigene Recherche:

- Recherche in Studienregistern zu Fidaxomicin zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 25.01.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool. Allerdings waren die vom pU eingeschlossenen Studien nur zum Teil für die Nutzenbewertung relevant (siehe auch nachfolgender Abschnitt 2.3.1).

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Zulassungsstudien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
101.1.C.003	ja	ja	nein
101.1.C.004	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Vom pU wurde weder eine Studie zum direkten Vergleich von Fidaxomicin und Metronidazol eingeschlossen noch ein entsprechender indirekter Vergleich durchgeführt. Daher lagen zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Metronidazol bei nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI keine Ergebnisse vor.

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Für die Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin sind jedoch aufgrund der vom G-BA nach Patientengruppen differenziert festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Ergebnisse von Teilpopulationen der beiden eingeschlossenen Studien relevant.

Der ausschlaggebende Grund dafür ist, dass in die beiden Studien auch Patienten eingeschlossen wurden, die weder einen schweren noch einen rekurrenten Krankheitsverlauf hatten (siehe Abschnitt 2.3.2). Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

für diese Patienten ist jedoch nicht der in der Studie eingesetzte Komparator Vancomycin, sondern Metronidazol.

Für die Nutzenbewertung sind folglich primär die Ergebnisse der für den Vergleich mit Vancomycin relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf relevant.

Dies weicht maßgeblich vom Vorgehen des pU ab, der primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen hat. Demzufolge stellte der pU bis auf wenige Ausnahmen in Modul 4 des Dossiers lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der beiden Studien dar. Den Schweregrad der Erkrankung sowie das vorherige Auftreten einer CDI (Rekurrenz) betrachtete der pU als relevante Subgruppenmerkmale. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen stellte der pU allerdings nur für die Endpunkte dar, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p -Wert der Interaktionstests $< 0,2$). Wenn sich keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen durch den Schweregrad oder die Rekurrenz der Erkrankung zeigen, so die Auffassung des pU, „können die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen werden“ (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3). Für den Ausschluss einer Interaktion ist zusätzlich die Kenntnis der Ergebnisse in den Teilpopulationen erforderlich. Der pU schließt dagegen allein aus dem p -Wert eines Interaktionstests ohne Betrachtung der einzelnen Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen aus beiden Studien auf eine Äquivalenz der Ergebnisse bezüglich Gesamtpopulation und relevanter Teilpopulation. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da sich die Fragestellung dieser Nutzenbewertung explizit auf die Teilpopulationen bezieht und ein Interaktionstest allein nicht zum Nachweis der Gleichwertigkeit geeignet ist (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden im Folgenden zu den relevanten Endpunkten Gesamtheit und Mortalität die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen, soweit vorhanden, und ergänzend die der Gesamtpopulation dargestellt. Für die relevanten Teilpopulationen liegen keine Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen vor. Um einen Eindruck von den Ergebnissen vom möglichen Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin zu erhalten und somit die Transparenz der Bewertung zu erhöhen, werden daher zusätzlich die Ergebnisse der entsprechenden Daten der Gesamtpopulationen der beiden Studien dargestellt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die vom Institut eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Bei den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 handelt es sich um doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studien mit nahezu identischem Studiendesign. Teilnehmer waren jeweils rund 600 Patienten ab 16 Jahren mit CDI, diagnostiziert über das Vorliegen einer Diarrhö und den Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin A oder B. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 10 Tage jeweils mit Fidaxomicin (2-mal 200 mg/Tag) oder Vancomycin (4-mal 125 mg/Tag) behandelt und anschließend 4 Wochen nachbeobachtet. Die Studien wurden in Nordamerika (101.1.C.003) beziehungsweise Nordamerika und Europa durchgeführt (101.1.C.004). Primärer Endpunkt war Heilung nach dem Ende der Therapiephase. Von den sekundären Endpunkten sind Gesamtheilung zu Studienende, Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der vorliegenden Nutzenbewertung wird die in den Studien a priori geplante Definition für einen schweren Krankheitsverlauf zugrunde gelegt. Dort wurden Patienten mit mehr als 9 ungeformten Stuhlgängen und 15 000 oder mehr Leukozyten pro μl als schwer erkrankt eingestuft. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in Modul 4 des Dossiers post hoc andere Schweregradkriterien festgelegt hat. Zwar wurden beide Schweregradeinteilungen für die Nutzenbewertung als gleichwertig angesehen, relevante Ergebnisse zur Teilpopulation der schwer erkrankten Patienten lagen jedoch nur zu der vorab definierten Schweregraddefinition vor (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Die Gesamtstudienpopulation der beiden Studien entspricht nicht als Ganzes der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Population, da sowohl Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf als auch Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI eingeschlossen wurden. In der ausgewerteten Gesamtpopulation litten bei Studieneintritt etwa 37 % der Teilnehmer unter einem schweren Krankheitsverlauf und 16 % an einem CDI-Rückfall (rekurrent), siehe Tabelle 5. Zur Frage, in welchem Umfang sich diese relevanten Teilpopulationen überschneiden, lagen keine Angaben vor. Folglich bestand die Gesamtpopulation der beiden Studien mindestens zu 47 % aus Patienten, die weder einen schweren noch einen rekurrenten Krankheitsverlauf hatten. Die in den Studien untersuchte Population ist also zum großen Teil nicht für die Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin relevant.

Aus den Ausschlusskriterien der Studien geht hervor, dass Patienten mit sehr schwerer („fulminanter“) CDI ausgeschlossen wurden (Leukozytenzahl $> 30 \times 10^9/\text{L}$, Fieber $> 40^\circ\text{C}$, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, septischer Schock, Peritonealzeichen, signifikante Dehydrierung). Zudem wurden keine Patienten, die mehr als eine zusätzliche CDI-Episode innerhalb der letzten 3 Monate aufwiesen, also mit mehrfach rekurrentem Verlauf, in die Studie aufgenommen. Somit liegen zu diesen Patienten keine relevanten Daten vor.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
101.1.C.003	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene im Alter von mindestens 16 ^b Jahren mit CDI	Relevante Teilpopulationen: Patienten mit schwerer CDI ^c Fidaxomicin (n = 112) Vancomycin (n = 123) Patienten mit rekurrenter CDI ^d Fidaxomicin (n = 48) Vancomycin (n = 54) Gesamtpopulation: Fidaxomicin (N = 302) Vancomycin (N = 327)	Behandlung: 10 Tage Nachbeobachtung: 28 Tage ± 2 Tage	23 Zentren in Kanada und 79 Zentren in den USA 5/2006–8/2008	Primär: Heilung Sekundär: Gesamtheilung, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
101.1.C.004	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene im Alter von mindestens 16 ^b Jahren mit CDI	Relevante Teilpopulationen: Patienten mit schwerer CDI ^c Fidaxomicin (n = 90) Vancomycin (n = 88) Patienten mit rekurrenter CDI ^d Fidaxomicin (n = 40) Vancomycin (n = 36) Gesamtpopulation: 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	Primär: Heilung Sekundär: Gesamtheilung, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: In den deutschen Studienzentren wurde durch eine Protokolländerung das Mindestalter auf 18 Jahre festgelegt.</p> <p>c: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2</p> <p>d: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Fidaxomicin	Vancomycin	Begleitmedikation
101.1.C.003	2-mal 200 mg/Tag	4-mal 125 mg/Tag	Andere Medikamente, die zur Behandlung einer CDI eingesetzt werden können (wie z. B. Rifaximin), durften nur im Fall eines Versagens der primären Therapie oder bei einem Rückfall gegeben werden. Eine Studienteilnahme war dennoch möglich, wenn der Studienpatient nur maximal 4 Einzeldosen Metronidazol und / oder Vancomycin bei einer gesamten Therapiezeit von maximal 24 Stunden erhalten hatte.
101.1.C.004	2-mal 200 mg/Tag	4-mal 125 mg/Tag	Andere Medikamente, die zur Behandlung einer CDI eingesetzt werden können (wie z. B. Rifaximin), durften nur im Fall eines Versagens der primären Therapie oder bei einem Rückfall gegeben werden. Eine Studienteilnahme war dennoch möglich, wenn der Studienpatient nur maximal 4 Einzeldosen Metronidazol und / oder Vancomycin bei einer gesamten Therapiezeit von maximal 24 Stunden erhalten hatte.
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Charakterisierung der Studienpopulationen

Angaben zu den Charakteristika der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI lagen im Dossier nicht vor. Dies wäre jedoch sinnvoll gewesen, denn insbesondere aufgrund der Korrelation des Schweregrades der Erkrankung mit Alter und stationärem Aufenthalt ist zu erwarten, dass sich deutliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Teilpopulationen gegenüber der Gesamtpopulation ergeben.

In Tabelle 5 sind aufgrund der fehlenden Angaben zu den relevanten Teilpopulationen ausschließlich die Charakteristika der jeweiligen Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 dargestellt. Die Patienten waren im Schnitt 62 Jahre alt und der Anteil der Frauen (58 %) etwas höher als der der Männer (42 %). Etwas mehr als ein Drittel der Patienten wurde ambulant behandelt, der andere Teil stationär. Wie bereits oben beschrieben, hatten etwa 37 % der Patienten einen schweren und etwa 16 % einen rekurrenten Krankheitsverlauf. Bei der Verteilung der genannten Patienteneigenschaften zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen der Studien.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad schwer / nicht schwer ^b %	Rückfall rekurrent / nicht rekurrent ^c %	Art der Behandlung ambulant / stationär %	Studienabbrecher n (%)
101.1.C.003							
Fidaxomicin	287	60 (17)	57,1 / 42,9	39,0 / 61,0	16,7 / 83,3	41,8 / 58,2	37 (12,3) ^d
Vancomycin	309	63 (17)	54,7 / 45,3	39,8 / 60,2	17,5 / 82,5	39,5 / 60,5	52 (15,9) ^d
101.1.C.004							
Fidaxomicin	252	64 (18)	58,7 / 41,3	35,7 / 63,1 ^e	15,9 / 84,1	31,0 / 69,0	57 (21,1) ^d
Vancomycin	257	62 (18)	63,0 / 37,0	34,2 / 65,4 ^e	14,0 / 86,0	32,7 / 67,3	51 (19,2) ^d

a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat-Population, es lagen keine Daten für die relevanten Teilpopulationen der Studie vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4).
b: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2
c: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie
d: Berechnet als Summe der Studienabbrecher während der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Die Prozente basieren auf der Zahl der randomisierten Patienten.
e: Für 3 Patienten in der Fidaxomicin-Gruppe und einen Patienten in der Vancomycin-Gruppe fehlen die Angaben zum Schweregrad.
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Beim Anteil der Studienabbrecher zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studien. So brachen in der Studie 101.1.C.003 rund 14 % der Patienten die Teilnahme ab, in der Studie 101.1.C.004 waren es demgegenüber 20 %. Zudem brachen in der letztgenannten Studie mehr Patienten unter Fidaxomicin ab, während es bei der Studie 101.1.C.003 umgekehrt war.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
101.1.C.003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
101.1.C.004	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für beide eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 und 4.3.2.1.2 sowie in Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Gesamtheilung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (nur ergänzend dargestellt)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der des pU ab, der im Dossier (Modul 4) zum größten Teil andere Endpunkte heranzog (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl der Endpunkte).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Gesamtheilung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
101.1.C.003	(ja) ^a	ja	– ^b	(ja) ^c	(ja) ^c	(ja) ^c
101.1.C.004	(ja) ^a	ja	– ^b	(ja) ^c	(ja) ^c	(ja) ^c
<p>a: Es lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4).</p> <p>b: Endpunkt wurde nicht erhoben</p> <p>c: Es lagen keine Daten für die relevanten Teilpopulationen vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4). Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die Gesamtpopulation der Studie werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen Ergebnisse zu Patienten mit rekurrentem, aber nicht zu denjenigen mit schwerem Krankheitsverlauf vor. Zum Endpunkt Gesamtheilung lagen für beide relevanten Teilpopulationen Ergebnisse vor. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner Studie erhoben. Für den Komplex Nebenwirkungen waren keine Ergebnisse der entsprechenden Endpunkte für die relevanten Teilpopulationen vorhanden.

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Gesamtheilung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
101.1.C.003							
Patienten mit schwerer CDI ^a	niedrig	– ^b	niedrig	– ^c	– ^b	– ^b	– ^b
Patienten mit rekurrenter CDI ^d	niedrig	niedrig	niedrig	– ^c	– ^b	– ^b	– ^b
Gesamtpopulation	niedrig	niedrig	niedrig	– ^c	niedrig	niedrig	niedrig
101.1.C.004							
Patienten mit schwerer CDI ^a	niedrig	– ^b	niedrig	– ^c	– ^b	– ^b	– ^b
Patienten mit rekurrenter CDI ^d	niedrig	niedrig	niedrig	– ^c	– ^b	– ^b	– ^b
Gesamtpopulation	niedrig	niedrig	niedrig	– ^c	niedrig	niedrig	niedrig

a: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2
b: Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da keine Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation vorlagen.
c: Endpunkt wurde nicht erhoben.
d: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität und die Endpunkte zum Komplex Nebenwirkungen wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Für den Endpunkt Gesamtheilung, den der pU jedoch nicht in Modul 4 dargestellt hat, wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Diese Bewertung gilt sowohl für die jeweilige Studiengesamtpopulation als auch für die relevanten Teilpopulationen, soweit entsprechende Ergebnisse vorlagen.

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patienten mit CDI zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zudem wurden Angaben aus Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Tabelle 9: Ergebnisse (Nutzen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität						
Patienten mit schwerer CDI ^b		keine Daten vorhanden				
Patienten mit rekurrenter CDI ^c					Interaktion Rekurrenz	0,07
101.1.C.003	50	2 (4,0)	55	6 (10,9)	0,37 [0,08; 1,73]	
101.1.C.004	43	1 (2,3)	37	3 (8,1)	0,29 [0,03; 2,64]	
Gesamt					0,34 [0,09; 1,21] ^d	0,10 ^d
Gesamtpopulation						
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]	
Gesamt					0,98 [0,63; 1,52] ^d	0,92 ^d
Morbidität						
Gesamtheilung						
Patienten mit schwerer CDI ^b					Interaktion Schweregrad	0,300 ^{e, f}
101.1.C.003	112	80 (71,4)	123	80 (65,0)	0,82 [0,56; 1,19] ^e	
101.1.C.004	90	64 (71,1)	88	52 (59,1)	0,71 [0,47; 1,06] ^e	
Gesamt					0,76 [0,58; 1,01] ^{e, f}	0,058 ^{e, f}
Patienten mit rekurrenter CDI ^c					Interaktion Rekurrenz	0,774 ^{e, f}
101.1.C.003	48	33 (68,8)	54	33 (61,1)	0,80 [0,47; 1,37] ^e	
101.1.C.004	40	30 (75,0)	36	21 (58,3)	0,60 [0,31; 1,16] ^e	
Gesamt					0,72 [0,47; 1,09] ^{e, f}	0,115 ^{e, f}
Gesamtpopulation						
101.1.C.003	287	214 (74,6)	309	198 (64,1)	0,71 [0,55; 0,91] ^e	
101.1.C.004	252	193 (76,6)	257	163 (63,4)	0,64 [0,49; 0,84] ^e	
Gesamt					0,68 [0,56; 0,81] ^{e, f}	< 0,001 ^{e, f}
a: Patienten in Auswertung						
b: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2.						
c: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie						
d: berechnet aus Meta-Analyse						
e: Werte für Patienten ohne Ereignis: eigene Berechnung						
f: eigene Berechnung, Meta-Analyse mit zufälligen Effekten						
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Mortalität**Gesamtmortalität**

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin lagen für den Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf keine Daten vor. Es ist

daher unklar, ob für diese Teilpopulation ein Vor- oder Nachteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin vorliegt.

In der Meta-Analyse der beiden Studien für die relevante Teilpopulation der Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Fidaxomicin für Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Mortalität nicht belegt. Eine entsprechende Auswertung für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf lag nicht vor.

Morbidität

Gesamtheilung

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin lagen für die relevante Teilpopulation, differenziert nach Patienten mit schwerem und mit rekurrentem Krankheitsverlauf, Daten zum Endpunkt Gesamtheilung vor. Erhoben wurde dabei der Anteil der Patienten, die nach der 10-tägigen Behandlung als geheilt eingestuft wurden und zugleich bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ohne Rückfall blieben (zur näheren Definition des Endpunkts siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weder für die Teilpopulation der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf noch für die Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch lag jeweils ein Effektschätzer zugunsten von Fidaxomicin vor. In der Meta-Analyse der Ergebnisse für die Gesamtpopulation der beiden Studien zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin. Im Folgenden wurde daher überprüft, inwiefern das Ergebnis der Gesamtpopulation zur Ableitung eines Zusatznutzens für die relevanten Teilpopulationen herangezogen werden konnte. Diese Überprüfung erfolgte zum einen auf Basis eines Vergleiches der Lage der Effektschätzer und zum anderen auf Basis des p-Wertes für den Interaktionstest.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Vergleich von Fidaxomicin und Vancomycin für den Endpunkt Gesamtheilung sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 grafisch dargestellt. In Abbildung 1 erfolgt die Darstellung differenziert nach dem Schweregrad, also für die Teilpopulation der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf und derjenigen mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf. Abbildung 2 zeigt in Ergänzung die analoge Meta-Analyse differenziert nach der Rekurrenz der Erkrankung.

Fidaxomicin vs. Vancomycin

Gesamtheilung nach Schweregrad

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

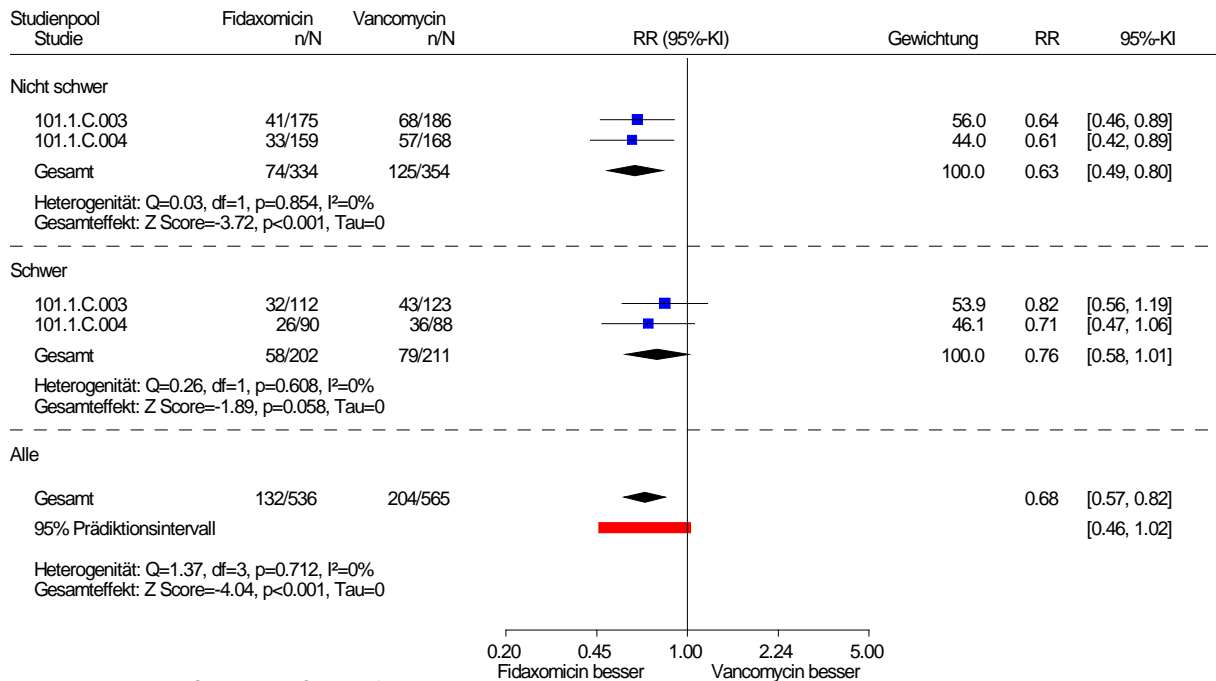


Abbildung 1: Meta-Analyse, Gesamtheilung nach Schweregrad (Nonresponder): Fidaxomicin vs. Vancomycin

Fidaxomicin vs. Vancomycin

Gesamtheilung nach Rekurrenz

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

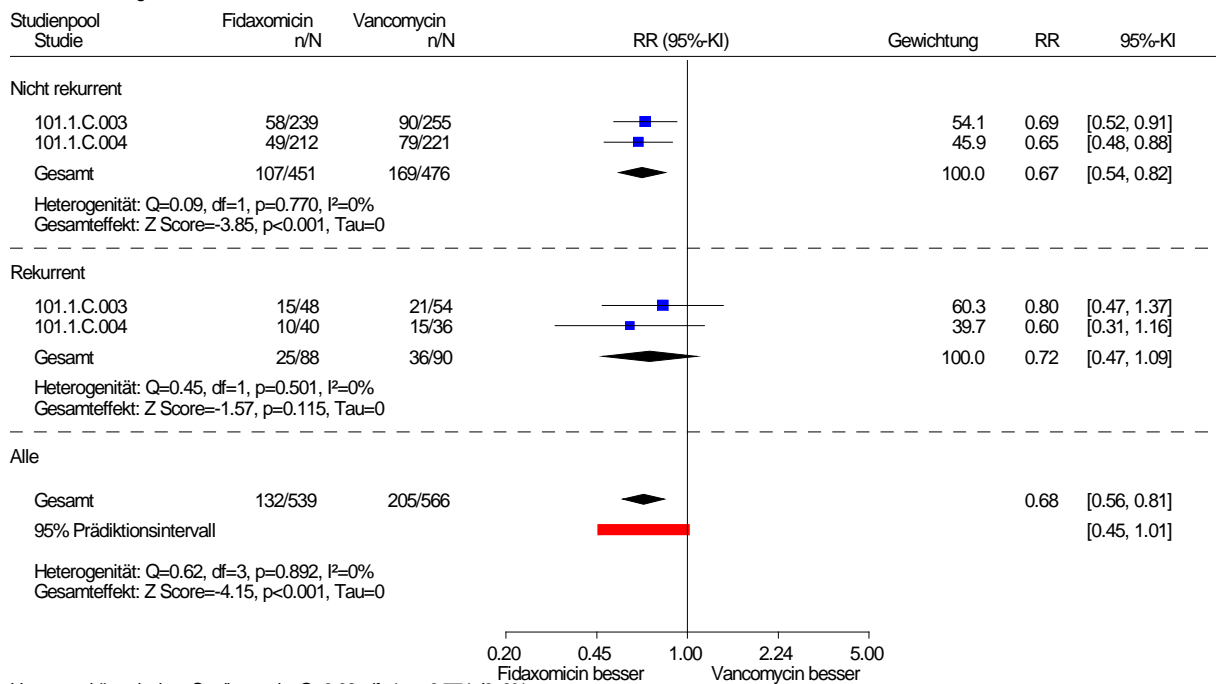


Abbildung 2: Meta-Analyse, Gesamtheilung nach Rekurrenz (Nonresponder): Fidaxomicin vs. Vancomycin

Es ist zu erkennen, dass sich die Ergebnisse für die Patienten mit schwerer CDI nicht relevant von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Der Effektschätzer für das relative Risiko für die Patienten mit schwerer CDI liegt zwar mit 0,76 näher am Nulleffekt als derjenige für die Gesamtpopulation (0,68), dies wird aber als hinreichend ähnlich angesehen. Auch die absoluten Risiken für eine Gesamtheilung liegen für die Teilpopulation und die Gesamtpopulation in einer ähnlichen Größenordnung (siehe Tabelle 9). Aus dem Ergebnis des Interaktionstests lässt sich ebenfalls nicht auf relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Gesamtpopulation und denjenigen der relevanten Teilpopulation schließen. Auch in der isolierten Betrachtung der kleineren Teilpopulation der Patienten mit rezurrenter CDI zeigt sich ein ähnliches Bild. Insgesamt kann das Ergebnis für die Gesamtpopulation zur Ableitung eines Zusatznutzens für die relevanten Teilpopulationen herangezogen werden. Damit ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen zugunsten von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin hinsichtlich des Endpunkts Gesamtheilung für die Population der Patienten mit schwerem oder rezurrentem Krankheitsverlauf. Da diese Bewertung aber maßgeblich auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studien und damit auch zum großen Teil auf Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf beruht, ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Patienten mit schwerem oder rezurrentem Krankheitsverlauf nicht quantifizierbar. Durch eine gemeinsame Auswertung der relevanten Teilpopulationen (schwer und / oder rezurrent) ließe sich das Ergebnis möglicherweise quantifizieren. Eine entsprechende Analyse hat der pU jedoch nicht vorgelegt und die Daten sind wegen der überschneidenden Teilpopulationen aus dem Dossier auch nicht ableitbar.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Gesamtheilung für Patienten mit schwerem oder rezurrentem Krankheitsverlauf.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben, daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieses Endpunktes.

Nebenwirkungen

Zum Komplex Nebenwirkungen lagen im Dossier keine Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen mit schwerem oder rezurrentem Krankheitsverlauf vor. Im Folgenden werden daher ergänzend die Ergebnisse der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien dargestellt, um einen Eindruck vom möglichen Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten. Tabelle 10 zeigt die entsprechenden Ergebnisse. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zudem wurden Angaben aus Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^b						
Patienten mit schwerer CDI ^c			keine Daten vorhanden			
Patienten mit rekurrenter CDI ^d			keine Daten vorhanden			
Gesamtpopulation						
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]	
Gesamt					1,10 [0,90; 1,35]	0,35
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^e						
Patienten mit schwerer CDI ^c			keine Daten vorhanden			
Patienten mit rekurrenter CDI ^d			keine Daten vorhanden			
Gesamtpopulation						
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]	
Gesamt					0,95 [0,64; 1,40]	0,80
Unerwünschte Ereignisse ^f						
Patienten mit schwerer CDI ^c			keine Daten vorhanden			
Patienten mit rekurrenter CDI ^d			keine Daten vorhanden			
Gesamtpopulation						
101.1.C.003	300	187 (62,3)	323	195 (60,4)		
101.1.C.004	264	186 (70,5)	260	177 (68,1)		
<p>a: Patienten in Auswertung b: Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit c: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 d: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie e: Abbruch wegen behandlungsbezogener UE bis zu 7 Tage nach Ende der Behandlung f: Diskrepante Daten zwischen Modul 4 und den Studienberichten (ohne Begründung): Dargestellt sind die Werte aus den Studienberichten, d. h. die behandlungsbezogenen UE bis zu 7 Tage nach Ende der Behandlung (laut Protokoll geplante Auswertung).</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Meta-Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin.

Vom pU wurden im Dossier (Modul 4) alle Endpunkte zu Nebenwirkungen auf eine Interaktion bezüglich der relevanten Teilpopulationen geprüft, und zwar durch eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad beziehungsweise Rekurrenz, dargestellt wurde aber jeweils nur der p-Wert des Interaktionstests. Dieser nahm in allen Fällen einen Wert von mehr als 0,2 an. Der pU schließt daraus, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation auf die relevanten Teilpopulationen übertragen werden kann. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Ein statistisch nicht signifikanter Interaktionstests zu $\alpha = 0,2$ allein ist nicht hinreichend, um eine Aussage im Sinne der Äquivalenz von Effekten abzuleiten und damit zu begründen, dass Aussagen zu einer Teilpopulation auf Basis von Ergebnissen der gesamten Studienpopulation getroffen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Für eine Bewertung sind die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen notwendig, die der pU aber nicht vorgelegt hat.

Das Fehlen dieser Ergebnisse ist auch deshalb von Bedeutung, weil in beiden Studien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) unter Fidaxomicin numerisch häufiger aufgetreten sind.

Davon unabhängig ergibt sich das zusätzliche Problem, dass auch durch die Grunderkrankung CDI bedingte SUE in die Auswertung eingeschlossen wurden. Dies bedeutet, dass damit auch Patienten mit Ereignissen erfasst wurden, die eventuell zugleich durch spezifisch erhobene Endpunkte zur Morbidität erfasst wurden. Vor dem Hintergrund, dass sich im Endpunkt Gesamtheilung ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtpopulation zugunsten von Fidaxomicin zeigt, ist denkbar, dass dadurch ein möglicher Nachteil von Fidaxomicin bezüglich der SUE überdeckt wird.

Zusammenfassend wäre es also notwendig, die relevanten Teilpopulationen auszuwerten und dabei auch möglichst keine Ereignisse zu berücksichtigen, die bereits durch spezifisch erhobene Endpunkte zur Morbidität (Gesamtheilung) erfasst wurden, beziehungsweise dies jedenfalls transparent zu machen.

Insgesamt lässt sich ein größerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht ausschließen, da schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation numerisch häufiger waren und entsprechende Auswertungen der relevanten Teilpopulationen mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen im Dossier des pU fehlen.

Subgruppenanalysen

Für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI lagen keine Subgruppenanalysen vor. Der pU kündigt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 zwar entsprechende Analysen an, stellt jedoch keine Ergebnisse dazu dar (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunkzebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die beiden relevanten Teilpopulationen dargestellt. Sofern für Aussagen für die Teilpopulationen verwendbar, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulationen dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens der in Abschnitt 2.4 präsentierten Datenlage auf Endpunktniveau für den Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI ist Tabelle 11 zu entnehmen. Für den Vergleich von Fidaxomicin mit Metronidazol bei Patienten mit nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen der CDI liegen keine Daten vor.

Tabelle 11: Fidaxomicin vs. Vancomycin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit schweren oder rekurrenten CDI-Krankheitsverläufen

Endpunkt	RR [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Patienten mit schwerer CDI keine Daten verfügbar Patienten mit rekurrenter CDI 0,34 [0,09; 1,21] p = 0,10 Gesamtpopulation 0,98 [0,63; 1,52] p = 0,92	Patienten mit schwerer CDI: keine Daten zur relevanten Teilpopulation vorhanden Patienten mit rekurrenter CDI: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesamtheilung ^c	Patienten mit schwerer CDI 0,76 [0,58; 1,01] p = 0,058 Patienten mit rekurrenter CDI 0,72 [0,47; 1,09] p = 0,115 Gesamtpopulation 0,68 [0,56; 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	keine Daten verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUE	Patienten mit schwerer CDI keine Daten verfügbar Patienten mit rekurrenter CDI keine Daten verfügbar Gesamtpopulation 1,10 [0,90; 1,35] p = 0,35	keine Daten zu den relevanten Teilpopulationen vorhanden
Abbruch wegen UE	Patienten mit schwerer CDI keine Daten verfügbar Patienten mit rekurrenter CDI keine Daten verfügbar Gesamtpopulation 0,95 [0,64; 1,40] p = 0,80	keine Daten zu den relevanten Teilpopulationen vorhanden
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Werte beziehen sich auf Analysen, in denen Patienten ohne Gesamtheilung als Ereignis gezählt wurden, eigene Berechnung, Meta-Analyse mit zufälligen Effekten</p> <p>d: Das Ausmaß des Zusatznutzens kann in Anbetracht des Ergebnisses der – nicht relevanten – Gesamtpopulation (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls bei 0,81) höchstens beträchtlich sein.</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

Der Endpunkt Gesamtheilung wurde aufgrund seiner Operationalisierung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. An dieser

Stelle muss betont werden, dass dieser in der Studie so bezeichnete Endpunkt nicht mit dem in der AM-NutzenV genannten Ziel der Heilung der Erkrankung gleichzusetzen ist [1].

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit nicht schwerer behandlungspflichtiger CDI und derjenigen Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt voneinander dargestellt.

Patienten mit rekurrentem oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fidaxomicin für Patienten mit schwerem beziehungsweise rekurrentem Krankheitsverlauf der CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin einfließen.

Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Gesamtheilung)	keine Daten zur relevanten Teilpopulation vorhanden

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI ergibt sich hinsichtlich der positiven Effekte ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin für den Endpunkt Gesamtheilung. Für die relevanten Teilpopulationen (mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wohl aber für die Gesamtpopulation. Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer wurde davon ausgegangen, dass die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragbar ist. Daher lässt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Das Ausmaß ist jedoch nicht quantifizierbar, es ist vor dem Hintergrund des Ergebnisses der Gesamtpopulation höchstens beträchtlich. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Fidaxomicin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt. Da dies auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausreichend dargelegt, dass die positiven die negativen Effekte überwiegen. Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI lagen ebenfalls nicht vor. Insgesamt ist damit ein Zusatznutzen von

Fidaxomicin für die Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI nicht belegt.

Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem CDI-Krankheitsverlauf

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Metronidazol bei nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI wurden vom pU keine Daten vorgelegt. Für diese Patienten ist der Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Teilpopulationen, für die Fidaxomicin zugelassen ist, ergibt sich im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 13) über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 13: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI	Metronidazol	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI	Vancomycin	Zusatznutzen nicht belegt
CDI: Clostridium-difficile-Infektion		

Die Gesamtbewertung hinsichtlich des Zusatznutzens von Fidaxomicin bei Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf stimmt mit der des pU überein.

Hinsichtlich des Zusatznutzens von Fidaxomicin bei Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf weicht die Gesamtbewertung maßgeblich von derjenigen des pU ab, der für die Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.2).

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

101.1.C.003

Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S149-S153.

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. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 4): A2-A3.

Cornely OA, Miller M, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 3): 672.

Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S93-S103.

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. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S104-S109.

Gerding D, Crook D, Miller M, Louie TJ, Cornely O, Peto T et al. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(Suppl 4): S144-S145.

Golan Y, Louie TJ, Miller M, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A et al. 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 Y, Louie TJ, Weiss K, Mullane K, Kean Y, Lentnek A et al. *Clostridium difficile* recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 4): S577.

Golan Y, Mullane K, Louie TJ, Miller M, Weiss K, Lentnek A et al. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 4): S100-S101.

Louie TJ, Golan Y, Mullane K, Miller M, Crook D, Lentnek A et al. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 3): 671-672.

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 422-431.

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. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(Suppl s2): S717-S718.

Mullane K, Golan Y, Crook D, Cornely O, Miller M, Louie T et al. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med* 2012; 7(Suppl 2): S58-S59.

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. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S121-S126.

Optimer Pharmaceuticals. 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; study 101.1.C.003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Weiss K, Louie T, Miller M, Mullane K, Crook D, Esposito R et al. 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. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(Suppl 2): S403.

101.1.C.004

Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S149-S153.

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. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 4): A2-A3.

Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K et al. 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* 2012; 12(4): 281-289.

Cornely OA, Miller M, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 3): 672.

Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S93-S103.

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. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl 2): S104-S109.

Gerding D, Crook D, Miller M, Louie TJ, Cornely O, Peto T et al. Factors influencing time to resolution of diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(Suppl 4): S144-S145.

Golan Y, Louie TJ, Weiss K, Mullane K, Kean Y, Lentnek A et al. *Clostridium difficile* recurrence, alcohol consumption, and the effect of fidaxomicin vs vancomycin. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 4): S577.

Golan Y, Mullane K, Louie TJ, Miller M, Weiss K, Lentnek A et al. Immunosuppression and the risk of death, cure rates and disease recurrence among patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 4): S100-S101.

Louie TJ, Golan Y, Mullane K, Miller M, Crook D, Lentnek A et al. Predictors for treatment failure with fidaxomicin and vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 3): 671-672.

Mullane K, Golan Y, Crook D, Cornely O, Miller M, Louie T et al. Renal impairment and responses to fidaxomicin versus vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med* 2012; 7(Suppl 2): S58-S59.

Optimer Pharmaceuticals. 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; study 101.1.C.004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Weiss K, Louie T, Miller M, Mullane K, Crook D, Esposito R et al. 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. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(Suppl 2): S403.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin zur Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) bei erwachsenen Patienten benennt der pU folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDAD: Metronidazol
- bei schweren Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin
- bei rekurrenten Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin

Damit folgt der pU der Festlegung des G-BA.

Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Der pU verwendet im Dossier (Modul 4) teilweise den Begriff „CDAD“ und teilweise den Begriff „Clostridium difficile Infektion (CDI)“ zur Benennung der Erkrankung. Da Diarrhöen zwar ein Leitsymptom, aber nicht das ausschließliche Symptom der Erkrankung darstellen, wird im Folgenden ausschließlich der allgemeinere Begriff „CDI“ verwendet.

Mit Bezug auf das Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA konkretisiert der pU milde Krankheitsverläufe als alle nicht schweren Verläufe, da ansonsten der Schweregrad „moderat“ nicht abgebildet sei. Dem kann gefolgt werden, sodass im Folgenden für diese Patientenpopulation der Begriff „nicht schwere behandlungspflichtige Krankheitsverläufe“ verwendet wird.

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol bei Patienten mit nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen legt der pU keine Daten vor und beansprucht dementsprechend für diese Patientenpopulation keinen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Er begründet dies damit, dass er den Einsatz von Fidaxomicin bei diesen Patienten nicht erwarte.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Intervention der Zulassung von Fidaxomicin. Untersucht werden ausschließlich RCTs.

Hinsichtlich der Vergleichstherapie benennt der pU in der Fragestellung sowie in den Einschlusskriterien ausschließlich Vancomycin. Damit schließt er den vom G-BA für die Patienten mit nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen festgelegten Vergleich mit Metronidazol nicht in die Fragestellung ein (siehe Abschnitt 2.7.1).

In den Einschlusskriterien nennt der pU das gesamte Anwendungsgebiet von Fidaxomicin, ohne eine Aufteilung der Patientengruppen gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Die Nutzenbewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin erfolgt ausschließlich für die Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI, da nur für diese Patienten Vancomycin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Mit Ausnahme des Endpunkts Vancomycin-resistente Enterokokken sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4, Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte für den Einschluss von Studien nachvollziehbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Als Mindeststudiendauer benennt der pU 38 Tage, bestehend aus einer 10-tägigen Behandlungsdauer sowie einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen. Diesem Vorgehen kann gefolgt werden. Der relevante Erhebungszeitpunkt für die eingeschlossenen Endpunkte ist somit das Ende der Nachbeobachtungszeit.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik kann im Wesentlichen gefolgt werden. Bei der Bewertung der Endpunkte ist unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ zu berücksichtigen, ob in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten nicht eingegangen sind beziehungsweise dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden ist. Der pU gibt an, eine Auswertung als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet zu bewerten, falls mehr als 15 % der Auswertepopulation fehlen, und weicht damit von dem bei IQWiG-Bewertungen üblicherweise verwendeten Wert von 10 % ab. Daher wurden die relevanten Endpunkte unter Anwendung des niedrigeren Schwellenwertes von 10 % für fehlende Werte bewertet. Dies

führte jedoch zu keiner Abweichung vom Urteil des pU, da der Anteil in allen Fällen weniger als 10 % betrug.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Die Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) hinsichtlich der Darstellung der Patientencharakteristika ist unzureichend. Aus den Angaben geht, insbesondere im Abgleich mit dem Ergebnisteil des Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1), nicht hervor, welche Patientencharakteristika dargestellt werden sollen, um die Patientenpopulation zu beschreiben. Darüber hinaus wird nicht beschrieben, ob oder inwiefern eine Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI erfolgen soll.

Die Beschreibung der berücksichtigten Endpunkte ist an dieser Stelle ebenfalls unzureichend. Der pU gibt keine Begründung für die Patientenrelevanz und Validität der eingeschlossenen Endpunkte an, er verweist ausschließlich auf andere Abschnitte des Dossiers. Die Begründung für die Patientenrelevanz erfolgt im Wesentlichen in Modul 4, Abschnitt 4.2.2. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden ebenfalls in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.3 des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier (Modul 4) präsentierten Sensitivitätsanalysen zu den modifizierten Endpunkten Heilung und Rückfall werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die beiden Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2.1.1 von Modul 4 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren und zur Analyse der Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppen eingesetzt wurde. Der Methodik kann zwar grundsätzlich gefolgt werden, dennoch weist das konkrete Vorgehen einige Mängel auf.

Die Gesamtpopulationen der Studien sind für die Nutzenbewertung nicht primär relevant, da auch Patienten mit nicht schweren behandlungspflichtigen und nicht rekurrenten Krankheitsverläufen in die Studien eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 zwar an, dass er zusätzliche Subgruppenanalysen für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und rekurrenter CDI durchgeführt habe. Diese Analysen sollten die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Behandlungsort, vorangegangenes Metronidazolversagen, antibiotische Vorbehandlung, Erregerstamm und antibakterielle Begleittherapie umfassen. Ergebnisse zu diesen Subgruppenanalysen werden im Dossier jedoch nicht dargestellt. In Modul 4, Abschnitt 4.4.1 beschreibt der pU dazu, dass aufgrund weniger „Interaktionspotenziale, die zudem für die Subgruppen der schweren und rekurrenten Fälle weitgehend ohne Bedeutung waren“, auf weitere Subgruppenanalysen habe verzichtet werden können. Um eventuelle Effektunterschiede in Subgruppen innerhalb der für die Fragestellung relevanten Teilpopulationen mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI aufzudecken, liegen im Dossier somit keine Daten vor. Diese Analysen wären aber notwendig gewesen.

Dennoch ist zumindest ein Teil der vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für die Bewertung relevant. Der pU betrachtet auch die Merkmale Krankheitsschwere und vorheriges Auftreten einer CDI als Subgruppenmerkmale. Er vermengt hier also Subgruppen, in denen sich innerhalb der für die Bewertung relevanten Populationen unterschiedliche Effekte zeigen, mit der Darstellung von Ergebnissen zu relevanten Teilpopulationen einer Studie. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und rekurrenter CDI sind in jedem Fall relevant, unabhängig vom p-Wert für die Interaktion in der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Der pU stellt die Ergebnisse für diese relevanten Teilpopulationen jedoch nur für diejenigen Endpunkte dar, für die in der Analyse der Gesamtpopulation mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal vorlag. Für die übrigen Endpunkte präsentiert der pU lediglich die p-Werte für die Interaktion zu diesen Merkmalen. Aus den überwiegend nicht signifikanten Interaktionstests schließt der pU, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation übertragbar sind auf die Teilpopulation der schweren und der rekurrenten Patienten. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Aufgrund dieses Vorgehens liegen in Modul 4 des Dossiers, abgesehen von den Ergebnissen der Patienten mit rekurrenter CDI zum Endpunkt Mortalität, keine relevanten Ergebnisse zu den relevanten Teilpopulationen vor.

Hinsichtlich der Definition des Merkmals Krankheitsschwere ergibt sich noch eine Besonderheit. In den Studienberichten der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 definiert der pU die Krankheitsschwere zu Studienbeginn anhand anderer Kriterien als in Modul 4 des

Dossiers. In den Studienberichten wurden Patienten mit mehr als 9 ungeformten Stuhlgängen und 15 000 oder mehr Leukozyten pro μl , a priori geplant, als schwer erkrankt eingestuft [5,6]. Post hoc erfolgte im Rahmen des Zulassungsprozesses die Schweregradeinteilung nach Kriterien der Leitlinie der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [7]. Für die Diagnose einer schweren CDI muss danach eines von 14 Kriterien gegeben sein. Diese Kriterien sind in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Ergebnisse zu dieser Schweregradeinteilung sind auch im öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde EMA dargestellt [8]. Anhand der Ergebnisse des EPAR ist zu erkennen, dass die Schweregradeinteilung in Modul 4 jedoch offensichtlich nur auf Basis von 3 der 14 Kriterien der ESCMID-Leitlinie vorgenommen wurde (Fieber, Leukozytenzahl $> 15\,000/\mu\text{l}$, erhöhtes Serumkreatinin). Dies lässt sich durch einen Vergleich der Zahlen der schwer erkrankten Patienten in den Auswertungen im EPAR und in Modul 4 feststellen. Eine Begründung dafür findet sich nicht.

Der pU begründet die nachträgliche Anwendung von Kriterien der Leitlinie der ESCMID damit, dass diese den höchsten Evidenzlevel habe und auch für den deutschen Versorgungskontext gültig sei. Da in der Auswertung des pU, wie oben beschrieben, aber nur 3 der 14 Leitlinienkriterien zur Anwendung kamen, ist der Verweis auf den Evidenzgrad der Leitlinie nicht gerechtfertigt. In der Leitlinie selbst wird zudem betont, dass es schwer sei, Schweregradkriterien aufzustellen, da entsprechende Erkenntnisse fehlten [7]. Die vom pU in Modul 4 und in den Studienberichten verwendeten Kriterien finden unterschiedlich kombiniert in den meisten in der Literatur vorgeschlagenen Definitionen Anwendung [9-15]. Insgesamt existiert kein Standard für die Einteilung der Schweregrade der CDI. Daher ist, obwohl sich die Anteile der Patienten mit schwerer CDI – je nach verwendeter Schweregradeinteilung – deutlich unterscheiden (etwa 37 % [Definition nach den Studienberichten] versus etwa 25 % [ESCMID-Kriterien]), aus inhaltlicher Sicht keine der im Dossier verwendeten Definitionen zu bevorzugen. Zu 2 Endpunkten (Heilung, Rückfall) lagen Interaktionstests hinsichtlich des Schweregrades für beide Schweregradeinteilungen vor. Es zeigte sich hierbei kein qualitativer Unterschied zwischen den Auswertungen: In allen Fällen zeigt sich kein Hinweis auf eine Interaktion ($p\text{-Wert} > 0,2$). Vor diesem Hintergrund werden beide Definitionen als gleichwertig für die Dossierbewertung akzeptiert. Relevante Ergebnisse zur Teilpopulation der schwer erkrankten Patienten liegen jedoch nur zu der vorab definierten Schweregraddefinition vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und rekurrenter CDI liegen keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.
- Die in den Studienberichten dargestellten Ergebnisse zu Patienten mit schwerer und zu denen mit rekurrenter CDI sind für die Bewertung relevant.

Indirekter Vergleich

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt 5 Studien, von denen er 2 Zulassungsstudien (101.1.C.003 und 101.1.C.004), in denen jeweils Fidaxomicin mit Vancomycin verglichen wird, als relevant erachtet. Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Fidaxomicin war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich leichte Mängel, die aber die Vollständigkeit des Suchergebnisses nicht infrage stellen.

Studienregister

Die laut den Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, dem ICTRP Search Portal sowie dem EU CTR durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Fidaxomicin identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU schließt insgesamt 2 RCTs in die Bewertung ein (Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004), in denen jeweils Fidaxomicin mit Vancomycin verglichen wurde. In beide Studien wurden jeweils Patienten ab 16 Jahren mit CDI eingeschlossen, die über eine Diarrhö und den Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin A oder B definiert wurde. In die Studien wurden sowohl Patienten mit schwerer als auch nicht schwerer behandlungspflichtiger CDI sowie mit rezidivierender als auch nicht rezidivierender CDI eingeschlossen. Für Letztere stellt jedoch Metronidazol die zweckmäßige Vergleichstherapie dar und nicht Vancomycin. Dem folgt der pU (siehe Abschnitt 2.7.1). Der Anteil der Patienten mit schwerer CDI beträgt, je nach angewandeter Schweregraddefinition (siehe Abschnitt 2.7.2.2), etwa 25 % beziehungsweise etwa 37 % der Gesamtpopulation, der Anteil der Patienten mit rezidivierender CDI insgesamt etwa 16 % der Gesamtpopulation. Wie groß der Anteil der Patienten, die nicht für die Fragestellung relevant sind, in den Studien tatsächlich ist, ist aufgrund von möglichen Überlappungen der Teilpopulationen anhand der vorhandenen Informationen nicht zu bestimmen. Je nach dem Anteil der Patienten, die sowohl die Kriterien für eine schwere CDI als auch die Kriterien für eine rezidivierende CDI erfüllen, beträgt der Anteil der für die Fragestellung nicht relevanten Patienten 47 % bis 63 %. Die beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 waren somit nicht als Ganzes für die Nutzenbewertung relevant.

Ergebnisse zu den relevanten Teilpopulationen legt der pU in Modul 4 jedoch nur für diejenigen Endpunkte vor, für die sich zumindest ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$) durch das Merkmal Schweregrad beziehungsweise vorheriges Vorliegen einer CDI (im Folgenden als Rekurrenz bezeichnet) zeigt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Für alle anderen Endpunkte stellt er lediglich das Ergebnis des Interaktionstests dar. In Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3 argumentiert der pU, dass aufgrund des Fehlens von Hinweisen und Belegen für Interaktionen in der Gesamtpopulation bezüglich der Faktoren Schweregrad und Rekurrenz die Ergebnisse basierend auf der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation der schwer oder rezidivierend erkrankten Patienten übertragen werden könnten. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Im Unterschied zu den üblichen Heterogenitätsuntersuchungen in Meta-Analysen liegt hier eine Äquivalenzfragestellung in strengerem Sinne vor. Ein nicht signifikanter Interaktionstest zu $\alpha = 0,2$ allein ist nicht hinreichend, um hieraus eine Aussage im Sinne der Äquivalenz von Effekten abzuleiten und damit zu begründen, dass Aussagen zu einer Teilpopulation durch Heranziehen der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation getroffen werden. So kann es trotz eines nicht signifikanten Interaktionstests zu Situationen kommen, in denen zwischen Teilpopulationen relevant unterschiedliche Effekte existieren. Ob solche Unterschiede vorliegen, kann nur durch Kenntnis und Bewertung der Studienergebnisse in den Teilpopulationen entschieden werden. Liegen diese Informationen jedoch vor, kann es bei hinreichend gleichen Effekten in der Gesamtpopulation und in der relevanten Teilpopulation möglich sein, Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation zu treffen.

Aufgrund des Vorgehens des pU, Ergebnisse zu Teilpopulationen nur im Falle mindestens eines Hinweises auf eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation darzustellen, liegen in

Modul 4 insgesamt kaum bewertungsrelevante Ergebnisse vor. Für die Patienten mit rekurrenter CDI liegen in Modul 4 Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität vor. Da in den beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 a priori geplant war, Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Krankheitsschwere und Rekurrenz durchzuführen, wurde für die Nutzenbewertung auf die in den Studienberichten berichteten Ergebnisse zu den relevanten Teilpopulationen zurückgegriffen. Zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen jedoch keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI vor. Zu den Endpunkten Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, lagen darüber hinaus für beide relevante Teilpopulationen keine Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.4).

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls dargestellt. Ergaben sich bei Betrachtung von Gesamtpopulation und relevanter Teilpopulation keine Anzeichen für relevante Effektunterschiede, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt. Das Vorgehen lässt sich am Beispiel des Endpunkts Gesamtheilung veranschaulichen: Für die beiden Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI und derjenigen Patienten mit rekurrenter CDI liegen im Studienbericht Daten zu Ereignisraten zu diesem Endpunkt vor (Tabelle 9 sowie Abbildung 1 und Abbildung 2). Für beide Teilpopulationen ist das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant, während sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Fidaxomicin zeigt. Im Folgenden wurde daher überprüft, inwiefern das Ergebnis der Gesamtpopulation zur Ableitung eines Zusatznutzens für die relevanten Teilpopulationen herangezogen werden konnte. Diese Überprüfung erfolgte zum einen auf Basis eines Vergleiches der Lage der Effektschätzer und zum anderen auf Basis des p-Wertes für den Interaktionstest. Die Überprüfung ergab, dass sich die Ergebnisse für die Patienten mit schwerer CDI nicht wesentlich von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Somit war es möglich, auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation einen Zusatznutzen für die relevanten Teilpopulationen abzuleiten. Da in die Analysen der Gesamtpopulation jedoch ein großer Teil der Patienten eingeht, die weder eine schwere noch eine rekurrente CDI haben, lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulationen der Studien nicht quantifizieren. Insgesamt ergibt sich für die relevante Teilpopulation der schwer oder rekurrent erkrankten Patienten ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Eine Quantifizierung der Effekte wäre nur auf Basis statistisch signifikanter Ergebnisse in den relevanten Teilpopulationen möglich.

Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier ausschließlich getrennt für die Patienten mit schwerer und rekurrenter CDI vor. Aus inhaltlicher Sicht und auch aufgrund einer wahrscheinlich ohnehin großen Überlappung der beiden Teilpopulationen erscheint eine Zusammenfassung der Ergebnisse zunächst gerechtfertigt, zumal für beide Teilpopulationen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie gilt. Eine gemeinsame Auswertung hätte den Vorteil, dass sie auf einer größeren Patientenzahl beruhen würde und dadurch eine größere

Power erreicht werden könnte. Um jedoch sicher abschätzen zu können, ob Unterschiede in den Behandlungseffekten zwischen schwer erkrankten Patienten und rekurrent erkrankten Patienten vorliegen, ist es notwendig, die Ergebnisse für die Patienten mit schwerer CDI und für die Patienten mit rekurrenter CDI auch separat zu betrachten. Da eine Überlappung der Teilpopulationen möglich und sogar sehr wahrscheinlich ist, müsste eine separate Darstellung in 3 Gruppen erfolgen: Patienten mit schwerer, aber nicht rekurrenter CDI, Patienten mit rekurrenter, aber nicht schwerer behandlungspflichtiger CDI und Patienten mit sowohl schwerer als auch rekurrenter CDI. Liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, wäre es möglich, die Ergebnisse zu schwer und rekurrent erkrankten Patienten zusammenfassend zu bewerten.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben, sind die beiden vom pU vorgelegten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 nicht als Ganzes für den Vergleich von Fidaxomicin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin relevant, da auch Patienten mit nicht schweren behandlungspflichtigen und zugleich nicht rekurrenten Krankheitsverläufen eingeschlossen wurden. Für diese Patienten stellt Metronidazol die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Dieser Festlegung folgt der pU auch (siehe Abschnitt 2.7.1). In Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 stellt der pU jedoch ausschließlich die Charakteristika der Gesamtpopulationen der Studien dar. Daten zu den Charakteristika der relevanten Teilpopulationen mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen fehlen im Dossier vollständig. Die separate Betrachtung der Patientencharakteristika für die Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI wäre jedoch sinnvoll gewesen. Da zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrades der Erkrankung und dem Alter bekannt ist [9] und auch einer zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem stationären Aufenthalt zu erwarten ist, dürften sich deutliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Teilpopulationen gegenüber der Gesamtpopulation ergeben.

Die Angaben zum Anteil der Patienten mit schwerer CDI in Tabelle 4-13 des Dossiers beruhen auf einer post hoc festgelegten Definition nach den Kriterien der ESCMID (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Diese weicht ab von der in den Studien a priori geplanten Einteilung. Da relevante Ergebnisse zur Teilpopulation der schwer erkrankten Patienten nur zu der in den Studienberichten angewendeten Schweregraddefinition vorliegen, wird in der Nutzenbewertung analog zum Vorgehen bei der Bewertung der Studienergebnisse auch bei der Darstellung der Studienpopulation abweichend vom pU auf das Schweregradsystem der Studienberichte zurückgegriffen.

Teilnehmer mit sehr schwerer („fulminanter“) CDI (Leukozytenzahl $> 30 \times 10^9/L$, Fieber $> 40^\circ C$, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, septischer Schock, Peritonealzeichen, signifikante Dehydrierung) wurden ausgeschlossen. Zudem wurden keine Patienten mit

mehrfach rekurrentem Verlauf in die Studie aufgenommen, also solche Patienten, die mehr als eine CDI-Episode innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt aufwiesen. Gemäß verschiedenen Leitlinien wird eine Behandlung mit Vancomycin erst bei denjenigen Patienten mit mehrfachem Wiederauftreten der Erkrankung empfohlen [7,13]. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Nutzenbewertung ist also zu berücksichtigen, dass extrem schwere Fälle und mehrfach rekurrente Fälle in den Studien nicht mituntersucht wurden. Insbesondere beim Anteil der mehrfach rekurrent erkrankten Patienten handelt es sich um eine relevante Größenordnung. So erlitten im Verlauf der eingeschlossenen Studien insgesamt 26 % der Patienten mit bei Studienbeginn rekurrenter CDI erneut einen Rückfall. Der pU selbst zitiert in Abschnitt 3.2.2 von Modul 3 eine Beobachtungsstudie mit 163 Patienten mit im Mittel 3,2 vorangegangenen CDI-Episoden. Von diesen erlitten (nach einer Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin) 45 % einen erneuten Rückfall [16].

Bei den Angaben zur Begleitmedikation fehlt die Information aus dem Studienprotokoll, dass weitere Medikamente zur Behandlung der CDI bei Versagen der primären Therapie oder bei Rückfall gegeben werden durften.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann auch unter Anwendung eines Schwellenwertes von 10 % für fehlende Werte gefolgt werden. Für den Endpunkt Gesamtheilung wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials ergänzt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

In den vorangegangenen Abschnitten wurde bereits eine Reihe von Kritikpunkten besprochen, die Auswirkungen auf Darstellung und Inhalt der Ergebnisse durch den pU haben. Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt auf der Diskussion der in Modul 4 des Dossiers dargestellten Endpunkte und der Auswahl der Endpunkte für die Nutzenbewertung.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier (Modul 4) beschrieben werden, wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben,

ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, oder begründet, warum er oder sie nicht eingeschlossen wurde.

Nutzenendpunkte

Zur Bewertung des Nutzens werden vom pU die Ergebnisse der folgenden Endpunkte in Modul 4 des Dossiers dargestellt:

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- Heilung / modifizierter Endpunkt Heilung: nicht eingeschlossen

Beim Endpunkt Heilung wurde am Ende der Behandlungsphase (Tag 10 ± 2 Tage) bewertet, ob ein Studienteilnehmer als geheilt eingestuft werden konnte. Dieser Endpunkt ist zunächst patientenrelevant. Aufgrund des hohen Anteils von Rückfällen bei Patienten mit CDI ist der Endpunkt isoliert betrachtet jedoch nicht aussagekräftig. Ohne die gleichzeitige Berücksichtigung von auftretenden Rückfällen kann der Zusatznutzen einer Behandlung mit Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht sicher abgeschätzt werden. Aus diesem Grund wird das Ende der Nachbeobachtung als der für die Bewertung relevante Zeitpunkt betrachtet. In beiden relevanten Studien wurde ein entsprechender Endpunkt erhoben, der zusätzlich das Auftreten von Rückfällen berücksichtigt: die Gesamtheilung. Dieser wurde vom pU nicht in Modul 4 dargestellt (siehe unten). Für den vom pU post hoc festgelegten modifizierten Endpunkt Heilung gilt der Kommentar entsprechend; hier wurde lediglich die Definition für die Einstufung als geheilt abgewandelt, indem allein die Frequenz der Stuhlgänge als Kriterium berücksichtigt wurde.

- Rückfall / modifizierter Endpunkt Rückfall: nicht eingeschlossen

Für die Erhebung dieses Endpunkts wurde dokumentiert, ob ein als geheilt eingestuft Patient (siehe oben, Endpunkt Heilung) bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (Tag 38) ohne Rückfall blieb. Die Auswertung wurde jedoch nur auf Basis der als geheilt eingestuften Patienten durchgeführt. Dies verletzt das ITT-Prinzip in einem Ausmaß, dass die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Bei den ausgewerteten Teilnehmern kann nicht mehr von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden, die bei der ursprünglichen Gesamtpopulation durch die Randomisierung sichergestellt war. Daher ist dieser Endpunkt isoliert betrachtet ebenfalls ungeeignet, eine Aussage zur behandelten Gesamtpopulation zu stützen. Gleiches gilt für den modifizierten Endpunkt Rückfall. Hier wurden zwar auch Studienabbrecher als Rückfall eingestuft, da die Auswertung aber auch nur auf geheilten Patienten beruhte, war ein randomisierter Vergleich bei dieser Operationalisierung ebenfalls nicht gegeben.

- ungeformte Stuhlgänge: nicht eingeschlossen

Für diesen Endpunkt wurde die Differenz zwischen der Anzahl ungeformter Stuhlgänge nach der Behandlungsphase (Tag 12) und derjenigen zu Studienbeginn erhoben. Auch hier gelten die gleichen Einschränkungen wie beim Endpunkt Heilung: Aufgrund des Erhebungszeitpunktes werden eventuelle Rückfälle nicht berücksichtigt. Somit gibt der Endpunkt kein vollständiges Bild vom Gesundheitszustand der Patienten zum für die Bewertung relevanten Zeitpunkt (Ende der Nachbeobachtungsphase). Darüber hinaus ist fraglich, ob die Symptomatik Durchfall durch die alleinige Beschränkung auf die Frequenz der Stuhlgänge hinreichend abgebildet ist. Häufige Durchfälle sind zwar ein Leitsymptom der CDI, gehen aber beispielsweise häufig mit starken Bauchschmerzen einher. Aus diesem Grund wäre eine gleichzeitige Betrachtung der Schwere der Durchfälle hinsichtlich der Begleitsymptome sinnvoll gewesen.

- Vancomycin-resistente Enterokokken: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt wurde durch Untersuchung einer Stuhlprobe der Teilnehmer nach der Behandlungsphase (Tag 12) auf Vancomycin-resistente Enterokokken erhoben. Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunktes damit, dass Enterokokken eine zentrale Ursache für lebensbedrohliche Infektionen darstellten, deren Behandlung aufgrund der Fähigkeit der Keime, Resistenzen auszubilden, problematisch sei. Patienten, die mit Vancomycin behandelt würden, seien dem Risiko der Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken ausgesetzt. Das alleinige Messen der Besiedlung der Patienten mit einem Keim erfüllt nicht die Kriterien für einen patientenrelevanten Endpunkt [17]. Dafür wäre eine direkte Erhebung der möglichen Folgekomplikationen, zum Beispiel des Auftretens von durch Enterokokken verursachten Infektionen, erforderlich gewesen.

- Erbrechen: nicht eingeschlossen

Übelkeit und Erbrechen stellen patientenrelevante Symptome der Erkrankung dar. Der Endpunkt wurde in der Bewertung aus folgenden Gründen dennoch nicht berücksichtigt: Dieser Endpunkt wurde einerseits post hoc aus der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse berechnet, die zu diesem Zweck aber ursprünglich nicht erhoben wurden. Die Auswertung beruhte allein auf dem MedDRA Preferred Term „Vomiting“. Es ist fraglich, ob das Symptom durch diesen einzelnen Term hinreichend sicher abgebildet ist. Zudem wurde nur der Anteil der Patienten erhoben, die bis zum Ende der Therapiephase mindestens einmal erbrochen hatten. Daher gilt auch für diesen Endpunkt, dass er kein vollständiges Bild der Patienten über den relevanten Zeitraum (bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase) ermöglicht, da er durch eventuelle Rückfälle bedingte Ereignisse nicht berücksichtigt.

- Fieber: nicht eingeschlossen

Da der Endpunkt Fieber analog zum Anteil der Patienten mit Erbrechen erhoben wurde, ist dieser genauso einzustufen.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen (vom pU als unerwünschte Ereignisse bezeichnet) liefert der pU die folgenden Operationalisierungen:

- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: eingeschlossen
- Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: eingeschlossen
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: nur ergänzend dargestellt
- Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse: nicht eingeschlossen

Die Einteilung des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen erfolgte, da das Studienprotokoll keine genauen Vorgaben enthielt, durch subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes. Für diese Operationalisierung ist daher fraglich, ob der Schweregrad patientenrelevant erfasst wurde. Die Einstufung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beruht hingegen auf objektiven Kriterien wie der Notwendigkeit der Hospitalisierung. Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wird in der vorliegenden Bewertung daher auf Basis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrachtet.

Zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4 im Dossier dargestellten Endpunkten wurde der patientenrelevante Endpunkt Gesamtheilung in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der pU hat diesen Endpunkt nicht in Modul 4 dargestellt. Er begründet dies damit, dass es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den beiden aus seiner Sicht relevanten Endpunkten Heilung und Rückfall handele. Die Ergebnisse dieser Endpunkte seien in Modul 4 separat berichtet. Der Endpunkt berücksichtigt zwar die Informationen aus den beiden vom pU herangezogenen Endpunkten Heilung und Rückfall, es handelt sich jedoch im engeren Sinne nicht um einen kombinierten Endpunkt, da ein Patient das Ereignis „Rückfall“ nur erreichen konnte, wenn zuvor das Ereignis „geheilt“ eingetreten war. Patienten galten demnach als „gesamtgeheilt“, wenn sie am Ende der Behandlungsphase (Tag 10 ± 2 Tage) als geheilt klassifiziert wurden und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (Tag 38) keinen Rückfall erlitten. Als „geheilt“ galt ein Patient, wenn sich die Zahl der Durchfälle an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen auf 3 oder weniger reduzierte und bis zum Ende der Therapiephase stabil blieb. Außerdem zählten Teilnehmer dazu, die keine weitere CDI-Therapie benötigten. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt auf Basis des Fehlens von Symptomen wie Durchfall, Fieber, hohe Leukozytenzahl ($> 13\,000/\mu\text{l}$) und Bauchschmerzen von über einer Stunde getroffen. Als „gesamtgeheilt“ wurde ein als „geheilt“ klassifizierter Patient eingestuft, wenn er bis zum Ende der Studie keinen Rückfall erlitt. Für einen Rückfall mussten gleichzeitig 3 Kriterien erfüllt sein:

- Anzahl der ungeformten Stuhlgänge nach Absetzung der Medikation höher als zu Therapieende
- positiver Nachweis von Toxin A oder B in der Stuhlprobe
- weitere CDI-Therapie notwendig (Kriterien siehe oben)

Ein kritischer Punkt ist, dass die Einstufung der Patienten als geheilt oder rückfällig größtenteils durch den behandelnden Arzt erfolgte. Dies wurde für die vorliegende Bewertung aber als hinreichend patientenrelevant angesehen, da die zugrunde liegenden Kriterien maßgeblich auf Symptomen des Patienten beruhen.

Insgesamt hat dieser Endpunkt gegenüber der isolierten Betrachtung der Heilung und der Rückfälle den Vorteil, dass er eine Bewertung über den gesamten relevanten Zeitraum, also inklusive einer adäquaten Nachbeobachtung, erlaubt. Idealerweise hätte man bei diesem Endpunkt alle Patienten mit ihrem Gesundheitszustand am Ende der Beobachtungsphase einfließen lassen, anstatt die als nicht geheilt eingestuft und diejenigen mit Rückfall nur bis zum Ereignis zu betrachten und dieses als finales Ergebnis zu dokumentieren. Trotzdem wird der Endpunkt als ausreichend valide für die Nutzenbewertung eingestuft.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die relevanten Teilpopulationen dargestellt wurden, werden die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fidaxomicin herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fidaxomicin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fidaxomicin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [17].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers ist zunächst mit diesen Methoden vereinbar. Der pU sieht aufgrund des jeweils niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der Evidenzstufe Ia und der Validität der Endpunkte zu den Nebenwirkungen und zur Mortalität eine hohe Aussagekraft der beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden. Die Aussagen des pU zur Validität der übrigen Endpunkte werden nicht kommentiert, da sie nicht in der Bewertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der pU leitet in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 aus den Ergebnissen der beiden vorgelegten Studien einen Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin ab. Der Einschätzung des pU, dass aus den beiden Studien Belege abgeleitet werden können, kann zunächst gefolgt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Aussagen zum Zusatznutzen auf die Gesamtpopulationen der beiden Studien beziehen. Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation sind jedoch ohne die Ergebnisse der Teilpopulationen der Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI nicht für die Fragestellung relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU stellt in Modul 4 nur für einen Endpunkt Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI dar (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Die in Modul 4 vom pU getroffenen Aussagen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beziehen sich zwar auf diese relevanten Teilpopulationen. Diese Aussagen beruhen jedoch nahezu ausschließlich auf Ergebnissen zu den Gesamtpopulationen der beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 beziehungsweise auf Subgruppenanalysen innerhalb dieser Gesamtpopulationen. Diese Ergebnisse sind aber ohne die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen nicht für die Bewertung relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Insgesamt ergibt sich damit die Konsequenz, dass die vom pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fidaxomicin eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fidaxomicin herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass er keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten heranzieht. Da die Endpunktauswahl der vorliegenden Bewertung ausschließlich patientenrelevante Endpunkte umfasst, wird dies nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Erkrankung Clostridium-difficile-Infektion (CDI) sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar. Das zu bewertende Arzneimittel Fidaxomicin ist bei Erwachsenen zur Behandlung einer CDI indiziert [3]. Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 3 Patientengruppen innerhalb der Zielpopulation:

- 1) mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen
- 2) mit schweren Krankheitsverläufen
- 3) mit rekurrenten Krankheitsverläufen

Für die Patientengruppe 1) legt der G-BA Metronidazol als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, für die Patientengruppen 2) und 3) Vancomycin.

Im Folgenden wird für „mild“ im Zusammenhang mit dem CDI-Krankheitsverlauf der Begriff „nicht schwer“ verwendet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass das Rückfallrisiko ein großes Problem bei der Therapie der CDI sei. Fidaxomicin soll bei gleicher Ansprechrate zu deutlich weniger Rückfällen führen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Metronidazol oder Vancomycin.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Um die Prävalenz der CDI zu ermitteln, zieht der pU mehrere Quellen heran. Er gibt an, dass 2010 laut Statistischem Bundesamt 86 510 vollstationäre Patienten die Diagnose CDI erhielten, davon 23 094 Hauptdiagnosen und 63 416 Nebendiagnosen. Im Jahr 2009 gab es 75 274 vollstationäre CDI-Patienten.

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) hat ein Modul zur CDI, über das die freiwillig am KISS teilnehmenden Krankenhäuser CDI-Fälle melden. Die Erfassung bezieht sich nur auf stationäre Patienten, was dazu führt, dass ambulante CDI-Fälle unbeachtet bleiben. Im KISS wird berichtet, dass 2011 die Inzidenzdichte bei 0,62 pro 1000 Patiententage lag [18]. Multipliziert mit 141 676 000 Belegungstagen [19] ergeben sich 87 839 Fälle (siehe Tabelle 14). Weiterhin liegt der Anteil der schweren Fälle bei 3,88 %.

Tabelle 14: Stationäre Fälle laut KISS

Jahr	Belegungstage (in 1000)	Inzidenzdichte (pro 1000 Patiententage)	Stationäre Fälle
2011	141 676	0,62	87 839
2010	141 942	0,73	103 618
2009	142 414	0,66	93 993

KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
Quelle: [18,19]

Der pU zitiert zur Inzidenzentwicklung die Quelle Arlington Medical Resources 2009 [20], in der für die Jahre 2008, 2013 und 2018 jeweils 79 930, 124 020 und 136 000 CDI-Fälle im Krankenhaus prognostiziert wurden (vgl. S. 33 in Modul 3 des Dossiers).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Größe der Zielpopulation in der ambulanten Versorgung versucht der pU über die Verordnungsdaten von Vancomycin-Hartkapseln zu ermitteln. Dabei trifft er Annahmen über Behandlungsmodus und -dauer. Weiterhin schließt er die Patienten aus, die nicht aufgrund einer CDI Vancomycin-Hartkapseln erhielten. Seiner Berechnung zufolge ergibt sich eine Spanne von 1505 bis 8886 ambulanten CDI-Fällen. Da laut pU ein CDI-Patient aufgrund der Rückfallraten im Durchschnitt 1,4 Fälle im Jahr darstellt, wozu er die Zulassungsstudien zu Fidaxomicin zitiert, ergeben sich daraus 1075 bis 6347 ambulante CDI-Patienten.

Eine analoge Berechnung über die Verordnungsdaten von Metronidazol ist laut pU jedoch nicht möglich, da Metronidazol ein erheblich breiteres Anwendungsgebiet habe. Daher wurde das Unternehmen IMS Health beauftragt, „eine möglichst genaue Berechnung der gesamten, schweren und rekurrenten CDI-Fälle im ambulanten Bereich“ durchzuführen.

Laut IMS Health wurden, auf Deutschland hochgerechnet, 27 800 CDI-Patienten diagnostiziert und davon in der Initialtherapie 15 301 Patienten entweder mit Vancomycin (3917) oder mit Metronidazol (11 384) therapiert. Die Hochrechnung basiert auf dem Verschreibungsverhalten von „hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten“ im Zeitraum von September 2010 bis August 2011. Weiterhin gibt der pU an, dass hochgerechnet 2672 gesetzlich oder privat versicherte Patienten einen Rückfall erlitten. Somit liegt laut pU die Größe der Zielpopulation bei 15 301, darunter 11 384 in Patientengruppe 1) und 3917 in Patientengruppe 2). 2672 Patienten fallen in die Patientengruppe 3).

Der pU gibt an, dass die Größe der Zielpopulation somit bei 15 301 CDI-Patienten liege. Da in der Datenbank von IMS Health 93 % der Patienten gesetzlich versichert sind, legt der pU diesen Prozentsatz zugrunde. Demnach gibt es insgesamt 14 230 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Instituts

Der pU stützt sich auf die Datenbank von IMS Health, macht aber keine Angaben zur Größe des Datensatzes in der Datenbank sowie zur Anzahl der CDI-Patienten in der Datenbank. Ebenfalls macht er zur Methodik der Hochrechnung keine Angabe. Weiterhin sind die Repräsentativität und die Validität der Datenbank unklar. Darüber hinaus ist die Annahme nicht nachvollziehbar, dass die Patienten, die in der Initialtherapie Metronidazol beziehungsweise Vancomycin erhalten, mit leichten beziehungsweise schweren Fällen gleichzusetzen sind. Dieses Vorgehen führt insgesamt dazu, dass sich das Ergebnis nicht nachvollziehen lässt.

Der infektionsepidemiologische Jahresbericht 2010 von Sachsen [21] – dem einzigen Bundesland mit Meldepflicht unabhängig vom Schweregrad – informiert, dass im Jahr 2010 113 CDI-Fälle pro 100 000 Einwohner gemeldet wurden. Im Jahr 2009 und 2008 waren es jeweils 82,9 und 80,5 CDI-Fälle pro 100 000 Einwohner. Bei Anwendung der aktuellsten Angabe (113 CDI-Fälle pro 100 000) auf die Gesamtbevölkerung von rund 82 Millionen Einwohnern ergeben sich rechnerisch 92 660 CDI-Fälle für das Jahr 2010. Die Übertragbarkeit der Registerdaten aus Sachsen auf die Bundesrepublik kann hier nicht bewertet werden.

In der Literatur liegen unterschiedliche Angaben zum Anteil der Patienten mit rekurrenten Krankheitsverläufen vor. Es ist plausibel anzunehmen, dass dieser Anteil bei etwa 25 % liegt [22-25].

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet eine Stagnation oder einen leichten Anstieg der Inzidenz. Aufgrund der kontinuierlich ansteigenden Meldedfälle ist jedoch eher von einem Anstieg auszugehen [21].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU gibt an, dass 5206 Patienten mit schweren behandlungspflichtigen oder rekurrenten Krankheitsverläufen einen erheblichen Zusatznutzen hätten. Die Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Darstellung des pU zu den Kosten der Therapie ist unvollständig, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Metronidazol nicht betrachtet wurde.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt gemäß Fach- und Gebrauchsinformation eine Behandlungsdauer von 10 Tagen für Fidaxomicin und von 7 bis 10 Tagen für Vancomycin bei CDI an. Diese Angaben sind korrekt.

Basierend auf den Rückfallraten in den Zulassungsstudien geht der pU davon aus, dass durchschnittlich jeder Patient 1,2 Krankheitsfälle darstellt, wenn er mit Fidaxomicin behandelt wird. Daher liege die Behandlungsdauer pro Patient durchschnittlich bei 12 Tagen. Analog geht der pU davon aus, dass durchschnittlich jeder Patient 1,4 Fälle erleidet, wenn er mit Vancomycin behandelt wird. In diesem Fall liege die Behandlungsdauer bei 9,8 bis 14 Tagen. Dieses Vorgehen lässt sich nicht nachvollziehen, da erstens die Fach- und Gebrauchsinformation nur die Betrachtung eines Falls vorsieht. Zweitens ist kritisch zu hinterfragen, wie repräsentativ die Zulassungsstudien sind.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass 200 mg Fidaxomicin 2-mal täglich oral verabreicht werden. Für Vancomycin gibt der pU eine Spanne von täglich 500 mg bis 2000 mg an. Diese Angaben entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Kosten für Vancomycin-Hartkapseln der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2013. Die Kosten für Fidaxomicin entsprechen den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2013. Die angegebenen Preise sind korrekt.

Der pU zieht Vancomycin in Pulverform [26,27], welches preiswerter ist als die Hartkapseln, nicht in seine Berechnungen mit ein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt sowohl für Fidaxomicin als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine zusätzlich notwendigen Leistungen an. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Fidaxomicin auf 2291,63 € ausgehend von 1,2 Fällen pro Patient. Die Jahrestherapiekosten für Vancomycin gibt der pU mit einer Spanne von 242,05 € bis 1383,13 € an, ausgehend von 1,4 Fällen pro Patient.

Das Institut berechnet dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient bei einem Fall für Fidaxomicin in Höhe von 1909,69 € und für Vancomycin unter Einbezug von Vancomycin in Pulverform eine Spanne von 95,45 € bis 448,80 € Falls der Patient einen Rückfall erleidet und eine erneute Behandlung erforderlich ist, verdoppeln sich die Kosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin im stationären Bereich durch die geringere Rückfallrate keine erheblichen Mehrkosten verursache, trifft aber keine Aussagen zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Erstens sind die Repräsentativität und die Validität der Angaben aus der IMS-Health-Datenbank unklar, was dazu führt, dass sich das daraus resultierende Ergebnis nicht nachvollziehen lässt. Zweitens gibt es mit dem infektionsepidemiologischen Jahresbericht 2010 von Sachsen eine Quelle, die umfassend die Zielpopulation abdeckt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Großteil ebenfalls stationär in Erscheinung getreten ist und von den 92 660 CDI-Fällen noch der GKV-Anteil abzuziehen wäre.

Da der pU Vancomycin in Pulverform nicht in seine Berechnungen mit einbezieht, weichen die vom pU ausgewiesenen Kosten nach oben ab. Zudem sind keine Angaben des pU zu Metronidazol vorhanden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Fidaxomicin. Unterschiede im Wirkmechanismus im Vergleich zu anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln sind hingegen sehr knapp beschrieben. Aus den Angaben geht beispielsweise nicht hervor, inwieweit sich Fidaxomicin hinsichtlich des Wirkmechanismus von der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin unterscheidet.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Der pU gibt als Datum der Zulassungserteilung den 05.12.2011 an, das heißt, diese wurde mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Fidaxomicin war eine bibliografische Recherche erforderlich. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [3,8]) vollständig.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fidaxomicin ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) [3].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin werden getrennt nach der Teilfragestellung, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, dargestellt. Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Dossierbewertung dar.

Tabelle 15: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI	Metronidazol	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI	Vancomycin	Zusatznutzen nicht belegt
CDI: Clostridium-difficile-Infektion		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU gibt an, dass die Größe der GKV-Zielpopulation bei 14 230 CDI-Patienten liege. Dabei vernachlässigt er die stationären CDI-Fälle. Entsprechend dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) gab es 87 839 stationäre CDI-Fälle im Jahr 2011. Da weiterhin die Repräsentativität und die Validität der Angaben aus der IMS-Health-Datenbank unklar sind, lässt sich das Ergebnis nicht nachvollziehen.

Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Fidaxomicin	14 230	Allein im stationären Bereich gab es entsprechend dem KISS 87 839 CDI-Fälle im Jahr 2011. Davon wird ein Anteil der schweren Fälle in Höhe von 3,88 % angegeben. Über die Meldefälle des Registers aus Sachsen können 92 660 CDI-Fälle auf Deutschland hochgerechnet werden, daher weichen die Angaben des pU nach unten ab. Es ist plausibel anzunehmen, dass der Anteil der Patienten mit rekurrenten Krankheitsverläufen bei etwa 25 % liegt [22-25].
davon nicht schwere behandlungspflichtige Krankheitsverläufe	10 587	
davon schwere Krankheitsverläufe	3643	
Patienten mit rekurrenten Krankheitsverläufen	2485	
a: Angaben des pU CDI: Clostridium-difficile Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Fidaxomicin	erwachsene Patienten mit behandlungspflichtiger CDI	2291,63 (Annahme: 1,2 Fälle pro Patient und Jahr)	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten pro Patient bei einem Fall für Fidaxomicin in Höhe von 1909,69 € und für Vancomycin eine Spanne von 95,45 € bis 448,80 €, wobei die Pulverform von Vancomycin mit einbezogen wird. Bei einem Rückfall verdoppeln sich die Kosten für einen Patienten.
Metronidazol	erwachsene Patienten mit nicht schwerer behandlungspflichtiger CDI	keine Angabe des pU	
Vancomycin	erwachsene Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI	242,05–1383,13 (Annahme: 1,4 Fälle pro Patient und Jahr)	
a: Angaben des pU CDI: Clostridium-difficile-Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene und ältere Menschen (≥ 65 Jahre) 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Gegensatz zu Vancomycin ist eine Dosisanpassung von Fidaxomicin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitig ausgedehnter Entzündung der Darmschleimhaut nicht erforderlich. Zudem ist während einer Behandlung mit Fidaxomicin im Gegensatz zu Vancomycin eine Überwachung der Hörfunktion, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Hörschädigung und gleichzeitiger Einnahme von Vancomycin und anderer ototoxischer Medikamente, nicht notwendig. Dennoch sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Fidaxomicin ist zur oralen Anwendung bestimmt. Fidaxomicin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion, pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher Clostridium-difficile-Infektion mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen

Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron und Dabigatranetexilat wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp und möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp.

Eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron und Dabigatranetexilat wird nicht empfohlen.

Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. Astellas. Dificlir 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
5. Optimer Pharmaceuticals. 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; study 101.1.C.003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
6. Optimer Pharmaceuticals. 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; study 101.1.C.004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
7. Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15(12): 1067-1079.
8. European Medicines Agency. Dificlir: European Public Assessment report [online]. 22.09.2011 [Zugriff: 20.03.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf.
9. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One 2012; 7(1): e30258.
10. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2009; 48(4): e41-e46.
11. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45(3): 302-307.

12. Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. Med J Aust 2011; 194(7): 353-358.
13. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald CL et al. 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 Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5): 431-455.
14. NHS South East Essex. Clostridium difficile: management guidelines for primary care [online]. 01.2012 [Zugriff: 24.04.2012]. URL: <http://www.see.nhs.uk/content/file/GP%20Zone/IP&C/Clostridium%20difficile%20Management.pdf>.
15. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit. Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege [online]. 12.2007 [Zugriff: 18.10.2011]. URL: http://www.ages.at/uploads/media/Clostridium_difficile_04.pdf.
16. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2002; 97(7): 1769-1775.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
18. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System: Modul CDAD-KISS Referenzdaten; Berechnungszeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2011 [online]. 23.04.2012 [Zugriff: 14.08.2012]. URL: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/CDAD_Referenzdaten_2011_extern.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Krankenhäuser: Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung [online]. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/KrankenhaeuserJahre.html>.
20. Arias L, Lebbos JM, Lyons J. Clostridium difficile. Waltham: Decision Resources; 2009.
21. Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen. Infektionsepidemiologischer Jahresbericht 2010 über erfasste übertragbare Krankheiten im Freistaat Sachsen [online]. [Zugriff: 20.03.2013]. URL: http://www.gesunde.sachsen.de/download/luan/LUA_HM_JB_Epid_2010.pdf.
22. Bartlett JG. The case for vancomycin as the preferred drug for treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008; 46(10): 1489-1492.

23. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011; 364(5): 422-431.
24. Pepin J. Vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection: for whom is this expensive bullet really magic? Clin Infect Dis 2008; 46(10): 1493-1498.
25. Wensch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996; 22(5): 813-818.
26. MiP. Fachinformation Vanco-saar 500 mg / 1 g [online]. 04.2009 [Zugriff: 17.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Eberth. Vancomycin Eberth 500mg / Vancomycin Eberth 1g: Fachinformation [online]. 01.2011 [Zugriff: 20.03.2013]. URL: <http://www.eberth-arzneimittel.de/fileadmin/fachinfos/FI-Vancomycin-Eberth.pdf>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schulze-Bergkamen, Henning	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein. Die Darlegung potenzieller Interessenkonflikte entfällt daher.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?