

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fidaxomicin (neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)**

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 17.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fidaxomicin gemäß dem Beschluss vom 4. Juli 2013 (BAnz AT 02.08.2013 B7) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Fidaxomicin**

Beschluss vom: 3. September 2020

In Kraft getreten am: 3. September 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2020):**

Dificlir wird angewendet zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Dificlir mit dem Wirkstoff Fidaxomicin ist in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar: Filmtabletten und Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Fidaxomicin Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Die Feststellungen dieses Beschlusses gelten gleichwohl für beide zugelassenen Darreichungsformen.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metronidazol oder Vancomycin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vancomycin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

RCT SUNSHINE (einfach verblindet, parallel; Behandlungsdauer 10 Tage; Beobachtungsdauer 30 Tage; Fidaxomicin vs. Vancomycin)

### Mortalität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesamtmortalität	49	3 (6,1)	17	0 (0)	2,52 [0,14; 46,44]; 0,376 <sup>b</sup>

### Morbidität

Endpunkt Merkmal - Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
globale Heilung	49	30 (61,2)	17	10 (58,8)	1,04 [0,66; 1,64] <sup>c</sup> ; 0,863
Effektmodifikation zum Endpunkt globale Heilung durch Geschlecht					
männlich	24	11 (45,8)	8	7 (87,5)	0,52 [0,32; 0,87] <sup>h</sup> ; 0,013 <sup>i</sup>
weiblich	25	19 (76,0)	9	3 (33,3)	2,27 [0,88; 5,88] <sup>h</sup> ; 0,089 <sup>i</sup>
Gesamt	Interaktion:				0,007 <sup>i</sup>
Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
Sistieren der Diarrhö <sup>g</sup> (ergänzend dargestellt)	49	97,0 [39,0; 148,0] 34 (69,4)	17	100,0 [27,0; n. e.] 11 (64,7)	1,27 [0,63; 2,56] <sup>h</sup> ; 0,508

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-25) sofern nicht anders indiziert.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Endpunkt nicht erhoben					

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
UEs <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	48	32 (66,7)	16	12 (75,0)	–
SUEs <sup>d</sup>	48	9 (18,8)	16	4 (25,0)	0,75 [0,27; 2,11]; 0,585
Abbruch wegen UEs <sup>e</sup>	48	0 (0)	16	1 (6,3)	0,12 [0,00; 2,71]; 0,107 <sup>b</sup>

- a. wenn nicht anders angegeben RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter.  
b. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Da in einem Studienarm 0 Ereignisse auftraten, wurde in beiden Studienarmen der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.  
c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.  
d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.  
e. Grund für den Abbruch war der PT Erbrechen.  
f. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter.  
g. Dauer (erfasst in Stunden, Aufrundung nach  $\geq 30$  Minuten) ab der 1. Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö (Patientinnen und Patienten < 2 Jahre) bzw. des letzten ungeformten Stuhlganges (Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre bis < 18 Jahre), jeweils am Tag vor den ersten 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö bzw. mit < 3 ungeformten Stuhlgängen und Andauern bis zum Ende der Behandlungsphase.  
h. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.  
i. RR, KI und p-Wert sowie p-Wert der Interaktionstestung aus logistischen Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Morbidität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
<p>Erläuterungen:                      ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied                      ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.                      n.b.: nicht bewertbar</p>		

b) Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

RCT SUNSHINE (einfach verblindet, parallel; Behandlungsdauer 10 Tage; Beobachtungsdauer 30 Tage; Fidaxomicin vs. Vancomycin)

#### Mortalität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesamtmortalität	51	0 (0)	31	0 (0)	-

### Morbidität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
globale Heilung	51	37 (72,5)	31	12 (38,7)	1,89 [1,16; 3,03] <sup>b</sup> ; 0,009
Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
Sistieren der Diarrhö <sup>h</sup> (ergänzend dargestellt)	51	42,0 [23,0; 143,0] 40 (78,4)	31	102,0 [45,0; 172,0] 21 (67,7)	1,41 [0,83; 2,44] <sup>i</sup> ; 0,209

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Endpunkt nicht erhoben					

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
UEs <sup>c</sup> (ergänzend dargestellt)	50	40 (80,0)	28	21 (75,0)	–
SUEs <sup>c</sup>	50	15 (30,0)	28	8 (28,6)	1,05 [0,51; 2,16]; 0,895
Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	50	1 (2,0)	28	0 (0)	1,71 [0,07; 40,53]; 0,573 <sup>e</sup>
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	50	9 (18,0)	28	0 (0)	OR: 8,19 [1,58; ∞]; 0,014 <sup>f</sup>

- a. RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter.  
 b. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.  
 c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

- d. Grund für den Abbruch war der PT Kolitis.
- e. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Da in einem Studienarm 0 Ereignisse auftraten, wurde in beiden Studienarmen der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.
- f. eigene Berechnung mittels SAS 9.4 (Prozedur „proc logistic“, Statement „exact“, Option „exact“), exakte bedingte logistische Regression nach [25]; 1-seitiger p-Wert.
- g. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter.
- h. Dauer (erfasst in Stunden, Aufrundung nach  $\geq 30$  Minuten) ab der 1. Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö (Patientinnen und Patienten  $< 2$  Jahre) bzw. des letzten ungeformten Stuhlganges (Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre bis  $< 18$  Jahre), jeweils am Tag vor den ersten 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö bzw. mit  $< 3$  ungeformten Stuhlgängen und Andauern bis zum Ende der Behandlungsphase.
- i. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Morbidität	↑	Vorteile in der globalen Heilung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
<p>Erläuterungen:                      ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied                      ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.                      n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

a) Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

ca. 160 Patienten

b) Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

ca. 190 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dificlir (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_de.pdf)

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fidaxomicin 200 mg Tabletten	1691,45 €
Fidaxomicin 40 mg/ml Granulat <sup>2</sup>	<i>nicht bezifferbar</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Metronidazol	15,02 - 62,64 €
Vancomycin	107,48 – 432,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fidaxomicin 200 mg Tabletten	1691,45 €
Fidaxomicin 40 mg/ml Granulat <sup>2</sup>	<i>nicht bezifferbar</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vancomycin	107,48 – 1068,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>2</sup> Fidaxomicin Granulat 40 mg/ml ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.**

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken