

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fidaxomicin**

Vom 4. Juli 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fidaxomicin ist der 15. Januar 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 15. Januar 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Mit Schreiben vom 28. Mai 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juni 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Fidaxomicin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fidaxomicin (Dificlir®) gemäß Fachinformation:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

In den maßgeblichen Leitlinien zur Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen werden in Abhängigkeit vom Schweregrad unterschiedliche Behandlungsstrategien empfohlen. Folglich erachtet der G-BA eine Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Schwere der Krankheitsverläufe als sinnvoll.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit

- I. milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen ist Metronidazol.
- II. schweren Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen ist Vancomycin.
- III. rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen ist Vancomycin.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die o.g. Kriterien der Verfahrensordnung berücksichtigt.

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- I. Nitroimidazole :
Metronidazol
- II. Glykopeptid-Antibiotika :
Vancomycin, Teicoplanin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung von Patienten mit behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer Clostridium-difficile-Infektion verschiedener Schweregrade stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Metronidazol, Teicoplanin und Vancomycin zur Verfügung. Da in allen Leitlinien einheitlich Metronidazol und Vancomycin als Therapie empfohlen werden, entfiel eine umfassende Recherche nach weiteren Antibiotika im zugelassenen Anwendungsgebiet. Teicoplanin wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Erwägung gezogen. Aufgrund der Evidenz der Studienlage, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie der Empfehlung in den maßgeblichen Leitlinien sollten Metronidazol und Vancomycin Bestandteil der Therapie einer Clostridium-difficile-Infektion sein. In Abhängigkeit vom Schweregrad werden Metronidazol oder bei schweren bzw. rekurrenten Verläufen Vancomycin bevorzugt empfohlen.

zu 5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fidaxomicin besitzt eine Zulassung für die Behandlung von Infektionen mit *Clostridium difficile* unabhängig vom Schweregrad und der Rezidivhäufigkeit.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, beansprucht jedoch keinen Zusatznutzen für milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe. Es wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers für diese Teilpopulation keine Daten von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol vorgelegt.

In der untersuchten Gesamtpopulation wies in Abhängigkeit von der Schweregraddefinition rund die Hälfte der eingeschlossenen Patienten weder einen schweren noch einen rekurrenten Krankheitsverlauf auf. Für diese Patientenpopulation wurde seitens des G-BA Metronidazol als die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Aufgrund der vom G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie differenzierten Patientengruppen werden nur die Ergebnisse der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 für die Teilpopulationen mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen als relevant für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Fidaxomicin erachtet.

Da sich die Effektrichtung der genannten Teilpopulationen nicht unterscheidet, berücksichtigt der G-BA die Ergebnisse der in der Metaanalyse zusammengefassten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und/ oder rekurrenter *Clostridium-difficile*-Infektion bei seiner Entscheidung hinsichtlich der Nutzenbewertung von Fidaxomicin.

Der Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation und deren Übertragung auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zur Nutzenbewertung kann nicht gefolgt werden. Die nachgereichten Daten zeigen deutlich, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen anwendbar sind. Es zeigte sich für den Endpunkt Gesamtheitung ein Hinweis darauf, dass die Effektstärken in den Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und/ oder rekurrenter CDI und den Patienten mit nicht schwerer und nicht rekurrenter CDI unterschiedlich sind (p-Wert des Interaktionstests 0,18).

Die im Dossier fehlenden Daten zu den bewertungsrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität und Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für die relevanten Teilpopulationen nachgereicht und seitens des G-BA für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Da Patienten mit fulminanter *Clostridium-difficile*-Infektion und mehrfach rekurrenten Verläufen in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht untersucht wurden, ist für diese Patientenpopulationen die Datenlage hinsichtlich einer Nutzenbewertung nicht zu beurteilen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion sowie für Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fidaxomicin wie folgt bewertet:

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

Für Patienten, die einen milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö zeigen, liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol vor.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, so dass der Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation als nicht erbracht angesehen wird.

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

Für Patienten, die einen schweren und/ oder einen rekurrenten Krankheitsverlauf einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö zeigen, liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Beleg“ eingeordnet. Die Einstufung als „Beleg“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien erfolgt. Dabei handelt es sich um die beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 und 101.1.C.004. Ferner weisen beide Studien aufgrund des jeweils niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der Evidenzstufe Ia sowie der Validität der Endpunkte zu den Nebenwirkungen und zur Mortalität eine hohe Aussagekraft und somit hohe Ergebnissicherheit auf.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Fidaxomicin für die Patienten mit einem schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverlauf einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung hinsichtlich des bewertungsrelevanten Endpunktes Gesamtheilung bei Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö eine klinisch bedeutsame Abschwächung schwerer Krankheitssymptome erzielt wird.

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 vor. Die Studien wurden in Nordamerika bzw. Nordamerika und Europa durchgeführt. Es handelt sich um randomisierte, kontrollierte, zweiarmige, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studien, in denen Fidaxomicin jeweils direkt gegen Vancomycin im Verhältnis 1:1 bei insgesamt mehr als 1.100 erwachsenen Patienten verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden Patienten ab 16 Jahren mit Clostridium-difficile-Infektion. Die Absicherung der Diagnose erfolgte über das Vorliegen einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö und den Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin A oder B. Nicht in die Studien aufgenommen wurden Patienten mit sehr schwerer, „fulminanter“ Clostridium-difficile-Infektion (Leukozytenzahl > 30 × 10⁹/L, Fieber > 40 °C, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, septischer Schock, Peritonealzeichen, signifikante Dehydrierung) sowie Patienten mit

mehrfach rekurrentem Verlauf (mehr als eine zusätzliche Clostridium-difficile-Infektion-Episode innerhalb der letzten 3 Monate). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 62 Jahren. Der Anteil der Frauen (58 %) war etwas höher als der der Männer (42 %). Knapp über ein Drittel der Patienten erhielt eine ambulante, der andere Teil eine stationäre Behandlung. Bezogen auf die Gesamtpopulation der beiden Studien wiesen etwa 37 % der Patienten einen schweren und etwa 16 % einen rekurrenten Krankheitsverlauf auf.

Die Studien bestanden jeweils aus einer 10-tägigen Behandlungsphase und einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 28 +/- 2 Tagen. Es wurden als primärer Endpunkt die Heilung nach Abschluss der Behandlungsphase sowie die Rezidivrate in den 30 Tagen nach der Behandlung, die Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, als bewertungsrelevante sekundäre Endpunkte untersucht. Die Patienten in den beiden Prüfarmen erhielten zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin. In den Kontrollarmen wurde viermal täglich 125 mg Vancomycin verabreicht. Andere zur Behandlung einer Clostridium-difficile-Infektion geeignete Antibiotika durften nur im Fall eines Versagens der primären Therapie oder bei einem Rückfall gegeben werden. Bei einer Gabe von maximal 4 Einzeldosen Metronidazol und/ oder Vancomycin bei einer gesamten Therapiezeit von maximal 24 Stunden war ein Einschluss der Patienten in die Studien dennoch möglich. Die Studien waren zum Nachweis der Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Clostridium-difficile-Stamm nicht prospektiv angelegt.

Beim Vergleich der beiden Studien ist eine Differenz hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher festzustellen. Während in der Studie 101.1.C.003 rund 15 % der Patienten die Teilnahme vorzeitig beendeten, brachen in der Studie 101.1.C.004 rund ein Fünftel der Studienteilnehmer die Behandlung ab. In der letztgenannten Studie ist die Abbruchrate unter Fidaxomicin höher, während es bei der Studie 101.1.C.003 umgekehrt war.

Da in die Studien zum großen Teil auch Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem und nicht rekurrentem Krankheitsverlauf der CDI eingeschlossen wurden, waren die Studien jeweils nicht als Ganzes für die Bewertung des Zusatznutzens relevant. Die Nutzenbewertung stützte sich daher auf die Ergebnisse der zusammengefassten Teilpopulationen der Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö.

Bewertung auf Endpunktebene für jeden wertungsrelevanten Endpunkt

Gesamtmortalität

Zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung lediglich Daten zu Patienten mit einem rekurrenten Krankheitsverlauf vor. Für die Teilpopulation mit einem schweren Krankheitsverlauf wurden die Daten vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereicht.

Weder in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf noch in derjenigen mit schwerem Krankheitsverlauf zeigt sich – auch nicht für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit einem schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverlauf einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit ist der Zusatznutzen von Fidaxomicin für Patienten mit einem schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverlauf einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin hinsichtlich der Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Endpunkt Gesamtheilung

Die Definition des für die Nutzenbewertung betrachteten Endpunktes Gesamtheilung ist nicht gleichzusetzen mit dem Begriff einer „Heilung der Erkrankung“ im Sinne der AM-NutzenV.

Der Endpunkt Gesamtheilung dient aufgrund seiner Operationalisierung der Bewertung des Verlaufes der Krankheitssymptomatik, welche aufgrund der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen klinisch als schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik (multiple Durchfälle mit mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag, entzündlicher Schädigung der Darmmukosa, Exsikkose, Fieber, Schmerzen, Leukozytose in Blut und Stuhl) anzusehen ist.

Die Gesamtheilung stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der neben dem Endpunkt Heilung am Ende der Behandlungsphase (Tag 10 ± 2 Tage) den Anteil von Rückfällen bei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion innerhalb einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 28 +/- 2 Tagen berücksichtigt.

Heilung am Ende der Behandlungsphase umfasst, gemäß der vom pharmazeutischen Unternehmer im Studienprotokoll gewählten Definition, Patienten, welche nach Beurteilung des Untersuchers folgende Kriterien erfüllen:

- zwei Tage nach Ende der Studienmedikation ohne Bedarf einer weiteren CDI-Therapie sowie drei oder weniger Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und mit stabilem Gesundheitszustand bis zum Therapieende,

oder alternativ,

- zum Therapieende deutliche Reduzierung der Anzahl von wässrigen Durchfällen, aber noch leichte abdominale Beschwerden, unter der Voraussetzung, dass keine weitere CDI-Therapie mehr nötig war.

Beide genannten Kriterien sind isoliert betrachtet nur eingeschränkt aussagekräftig. Der Endpunkt Gesamtheilung wird vom G-BA als bewertungsrelevant hinsichtlich der Beurteilung einer Vermeidung schwerwiegender Krankheitssymptome gewichtet. Als der für die Bewertung relevante Zeitpunkt für die Erhebung des bewertungsrelevanten Endpunktes Gesamtheilung wird demnach das Ende der Nachbeobachtungszeit gesehen.

Zwar gibt es bei separater Betrachtung der beiden relevanten Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin (dies trifft sowohl für die Betrachtung auf Einzelstudienoberfläche, wie auch bei metaanalytischer Zusammenfassung der beiden Studien zu), allerdings zeigt ein Vergleich der Größenordnung und Lage der Effektschätzer einen jeweils numerisch zugunsten Fidaxomicin liegenden Effekt. Ein statistisch signifikanter Effekt ist dann aufgrund einer höheren statistischen Präzision für die metaanalytische Betrachtung der zusammengefassten Teilpopulation der Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen zu verzeichnen.

Hinsichtlich der zusammengefassten Teilpopulationen mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen wertet der G-BA für den Endpunkt Gesamtheilung das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich, da bei diesen Patienten vor dem Hintergrund des vorliegenden Schweregrades der Erkrankung eine deutliche Verringerung schwerwiegender Krankheitssymptome, wie wässrige Durchfälle, abdominale Beschwerden, Fieber, Erbrechen sowie eine daraus resultierende Exsikkose, und eine Senkung der Rezidivrate erreicht werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der relevanten Studien erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

Im Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt somit ein Zusatznutzen von Fidaxomicin als nicht belegt.

Nebenwirkungen

Im Dossier zur Nutzenbewertung wurden keine detaillierten Ergebnisse zu Nebenwirkungen für Patienten mit schwerem und mit rekurrentem Krankheitsverlauf dargestellt. Somit lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung hinsichtlich der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse und der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Daten zu den Populationen mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen vor. Diese Daten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereicht.

Es zeigt sich in den Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Festzustellen ist, dass im vorliegenden Fall eine doppelte Erfassung der Ereignisse sowohl unter den Endpunkten zur Morbidität als auch in der Kategorie unerwünschte Ereignisse keine Ergebnisverzerrung zugunsten von Fidaxomicin zur Folge hat. Somit wird ein größerer Schaden von Fidaxomicin nicht verdeckt.

Insgesamt ist folglich ein größerer oder geringerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht belegt.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als überwiegend mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin vergleichbar eingestuft und führen daher in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Fazit:

Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen im Sinne der § 5 Absatz 7 Punkt 1 AM-NutzenV ist nicht gerechtfertigt. Der Endpunkt Gesamtheilung dient aufgrund seiner Operationalisierung der Bewertung des Verlaufes der Krankheitssymptomatik, welche aufgrund der zu betrachtenden relevanten Teilpopulationen klinisch als schwerwiegend bzw. schwer kategorisiert wird. Jedoch wurden Patienten mit fulminanter Clostridium-difficile-Infektion und mehrfach rekurrenten Verläufen von den Studien ausgeschlossen. Aufgrund dieser Tatsache sowie der seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Studienprotokoll festgelegten Definition des Endpunktes Heilung unterbleibt der Nachweis einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies gilt, auch im Hinblick auf die genannten Hochrisikopatienten, insbesondere hinsichtlich einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer langfristigen Freiheit schwerwiegender Symptome sowie der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, bewertet der G-BA die Ergebnisse zur Gesamtheilung unter Berücksichtigung der Daten zur Gesamtmortalität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens

für Patienten mit einer Clostridium-difficile-Infektion, insbesondere vor dem Hintergrund eines schweren Verlaufs sowie des Auftretens eines ersten Rezidives der Clostridium-difficile-Infektion.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben basieren auf den Daten nach §130b in Verbindung mit § 217f SGB V.

Aus Sicht des IQWiG ist das Ergebnis der Ermittlung der Patientenzahlen aufgrund der Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar. In Abweichung zur Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers wurden bei der Ermittlung der Patientenzahlen basierend auf den Daten nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V sowohl die Patienten mit ambulanter als auch die Patienten mit stationärer Diagnose berücksichtigt, wobei letztere nur dann in die Berechnung mit eingegangen sind, wenn im Quartal der Diagnosestellung gleichzeitig auch die ambulante Verordnung eines der zur Behandlung der CDI zugelassenen Antibiotika stattgefunden hat. Darüber hinaus stammen die Verordnungszahlen, die der pharmazeutische Unternehmer zur Ermittlung der Patientenzahlen heranzieht, ausschließlich von „hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten“, wohingegen die Daten nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V die Verordnungen aller Vertragsärzte berücksichtigen.

Aus den zuvor genannten Unterschieden in der Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahlen ergeben sich im Vergleich zu den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Patientenzahlen für die einzelnen Teilpopulationen deutlich höhere Zahlen.

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf der CDI wurden alle Patienten mit ambulanter und stationärer Diagnose in Verbindung mit einer Metronidazol-Verordnung im Quartal herangezogen. Die Anzahl der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf spiegelt alle Patienten mit ambulanter und stationärer Diagnose in Verbindung mit einer Vancomycin-Verordnung im Quartal wider. Die Anzahl der rekurrenten Patienten ergibt sich dementsprechend, wenn man alle Patienten mit ambulanter und stationärer Diagnose in Verbindung mit

- a) mindestens zwei Metronidazol-Verordnungen im Quartal
- b) mindestens zwei Vancomycin-Verordnungen im Quartal
- c) mindestens einer Vancomycin- und mindestens einer Metronidazol-Verordnung

addiert. Die Anzahl der Patienten mit schwerem und/ oder rekurrentem Krankheitsverlauf ergibt sich aus der Summe der einzelnen Patientenpopulationen.

2.3 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 200 mg[®] (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27.06.2013):

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2013). Als Behandlungsdauer werden die Angaben der Fachinformationen zugrunde gelegt, auch wenn diese differierend zu den Leitlinienempfehlungen bzw. die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/ oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten der Arzneimittel:

Fidaxomicin wird gemäß Fachinformation zweimal täglich über zehn Tage eingenommen. Für Metronidazol wird eine Behandlungsdauer von zehn Tagen für die Kostenermittlung herangezogen. Aufgrund der Dosierungsangaben der Fachinformation erfolgt hier die Berechnung eines Preisintervalls. Die untere Kostengrenze bildet die dreimal tägliche perorale Gabe von 250 mg Metronidazol ab. Die Darstellung der oberen Kostengrenze erfolgt anhand der Verabreichung von 500 mg Metronidazol peroral zweimal pro Tag. Das Preisintervall für die perorale Therapie mit Vancomycin wird analog zu der Berechnung für Metronidazol für eine Behandlungsdauer von sieben bis zehn Tagen ermittelt. Berechnungsgrundlage für die untere Kostengrenze ist dabei die dreimal tägliche Gabe von 250 mg Vancomycin in Kapselform über sieben Tage. Demzufolge berechnet sich die obere Kostengrenze als viermal tägliche Gabe von 500 mg Vancomycin, ebenfalls als Kapseln, für eine Dauer von zehn Tagen.

Anhand dieser Angaben erfolgt im nächsten Schritt für jeden Wirkstoff bzw. jedes Preisintervall die Berechnung des Arzneimittelverbrauches als Produkt aus Tagesbedarf und Behandlungsdauer. Die so ermittelte Anzahl benötigter Kapseln bzw. Tabletten dient als Auswahlkriterium für die berechnungsrelevanten Packungsgrößen. Es werden nur ganze Packungen bei der Kostenermittlung berücksichtigt. Teilmengen werden entsprechend aufgerundet, um damit einen eventuell resultierenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bestehen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Daher sind keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen finden keine Berücksichtigung.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 17. Februar 2012, eingegangen am 23. Februar 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. April 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 5. April 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Dezember 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. Januar 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Fidaxomicin ist 15. Januar 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Fidaxomicin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel dem IQWiG die Auswertung der nachgereichten Daten übertragen und eine Arbeitsgruppe

(AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung und des Addendum des IQWiG wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2013 beraten und die Beschlussvorlagen final beraten. Am 25. Juni 2013 wurde vom IQWiG die Version 1.1 des Addendums mit redaktionellen Änderungen an den G-BA übermittelt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	27. März 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	2. April 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Mai 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung, Nachbeauftragung des IQWiG
AG § 35a	4. Juni 2013 18. Juni 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken