Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 13
4. Verfahrensablauf 13
5. Beschluss 15
6. Anhang 24

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 24

B. Bewertungsverfahren 30

1. Bewertungsgrundlagen 30
2. Bewertungsentscheidung 30

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 30

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 30

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 30

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 30

2.1.4 Therapiekosten 31

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 32

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 39

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH 39

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 81
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen 113
5.4 Stellungnahme der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 125
5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 135
5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 147
5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 165
D. Anlagen 177
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 177
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 197
3. Addendum 1.1 zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin) 213

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Unter-

nehmers 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 Gesamtheilung 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 therapierelevanten 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 125mg 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, ent-

zündlicher 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 erfüllten:

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

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 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 Einzelstudienebene, 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 Popu-

lationen 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 sowie der Tatsache, unterbleibt der Nachweis einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten 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 therapierelevanten 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 ergibt 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 schweren 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 200mg ® (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27.06.2013):

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

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

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

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

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 250mg Metronidazol ab. Die Darstellung der oberen Kostengrenze erfolgt anhand der Verabreichung von 500mg 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 250mg Vancomycin in Kapselform über sieben Tage. Demzufolge berechnet sich die obere Kostengrenze als viermal tägliche Gabe von 500mg 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 resultierend 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 Dossiers 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 Dossiers 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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fidaxomicin

Vom 4. Juli 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 18.07.2013 B1), wie folgt zu ändern:

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

Fidaxomicin

Beschluss vom: 4. Juli 2013
In Kraft getreten am: 4. Juli 2013
BAnz AT 02.08.2013 B7

Zugelassenes Anwendungsgebiet[1] (Stand Januar 2013):

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

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metronidazol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metronidazol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vancomycin:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

[1] Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Fidaxomicin vs. Vancomycin (Studie 101.1.C.003 und Studie 101.1.C.004):
(Ergebnisse nur für Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen)

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

[2] Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben der ARR zugunsten von Fidaxomicin
[3] Patienten in Auswertung
[4] a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 IQWIG
[5] genau eine vorherige Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie
[6] berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten
[7] kombinierter Endpunkt; erfasst den Anteil der Patienten, die nach der 10-tägigen Behandlung als geheilt eingestuft wurden und zugleich bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ohne Rückfall blieben. Als geheilt galten Patienten, welche nach Beurteilung des Untersuchers folgende Kriterien erfüllten: zwei Tage nach Ende der Studienmedikation ohne Bedarf einer weiteren CDI-Therapie sowie drei oder weniger Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und mit stabilem Gesundheitszustand bis zum Therapieende; alternativ: zum Therapieende deutliche Reduzierung der Anzahl von wässrigen Durchfällen, aber noch leichte abdominale Beschwerden, unter der Voraussetzung, dass keine weitere CDI-Therapie mehr nötig war.
[8] Werte für Patienten ohne Ereignis

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

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

[9] Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit
[10] Abbruch wegen behandlungsbezogener UE bis zu 7 Tagen nach Ende der Behandlung

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

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

Anzahl: ca. 19.800 Patienten

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

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

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dificlir 200mg ® (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27.06. 2013):

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

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

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

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

4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungs-zyklen pro Pa-tient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlungs-zyklus (Tage)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fidaxomicin	kontinuierlich, 2 x täglich 200mg	1	10	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metronidazol	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich 250 – 500mg	1	10	10

Verbrauch:

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

[11] Filmtabletten / Tabletten
[12] Tagesdosis, verabreicht als Filmtabletten
[13] Tagesdosis, verabreicht als Tabletten oder Filmtabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

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

[14] Bezogen auf die an den Jahresdurchschnittsverbrauch angepassten Packungsgrößen
[15] Rabatt nach § 130 SGB V
[16] Rabatt nach § 130a SGB V
[17] Festbetrag
[18] Berechnung der oberen Kostengrenze mit optimaler Packungsgrößen/ Wirkstärken- Kombination

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungs-zyklen pro Pa-tient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlungs-zyklus (Tage)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fidaxomicin	kontinuierlich, 2 x täglich 200mg	1	10	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vancomycin	kontinuierlich, 3- 4 x täglich , Ta-gesdosis 500mg bis 2000mg	1	7 - 10	7 - 10

Verbrauch:

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

[19] Filmtablette bzw. Hartkapsel
[20] Tagesdosis, verabreicht als Hartkapseln

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fidaxomicin

Vom 4. Juli 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 18.07.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fidaxomicin wie folgt ergänzt:

Fidaxomicin

Zugelassenes Anwendungsgebiet[1] (Stand Januar 2013):

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

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metronidazol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metronidazol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vancomycin:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

[1] Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

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

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

	Therapieregime Fidaxomicin		Therapieregime Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 % KI] Ereignisanteil (%) (Absolute Risiko-Reduktion [ARR][2])	p-Wert
	N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Mortalität						
Gesamtmortalität						
Patienten mit schwerer[4] und/oder rekurrenter[5] CDI						
101.1.C.003	147	9 (6,1)	158	11 (7,0)	0,88 [0,38; 2,06]	
101.1.C.004	121	10 (8,3)	116	9 (7,8)	1,07 [0,45; 2,53]	
Gesamt					0,97 [0,53; 1,77][6]	0,912[6]
Morbidität						
Endpunkt „Gesamtheilung“[7]						
Patienten mit schwerer[4] und/oder rekurrenter[5] CDI						
101.1.C.003	144	103 (71,5)	154	98 (63,6)	0,79 [0,56; 1,09][8] 71,5 vs. 63,6 (-7,9 %)	
101.1.C.004	117	82 (70,1)	115	68 (59,1)	0,73 [0,51; 1,04][8] 70,1 vs. 59,1 (-11,0 %)	
Gesamt					0,76 [0,60; 0,97][6, 8] 80,1 vs. 61,7 (-18,4 %)	0,025[6, 8]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
	keine Daten vorhanden					
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[9]						
Patienten mit schwerer[4] und/oder rekurrenter[5] CDI						
101.1.C.003	147	34 (23,1)	158	33 (20,9)	1,11 [0,73; 1,69]	
101.1.C.004	121	30 (24,8)	116	28 (24,1)	1,03 [0,66; 1,61]	
Gesamt					1,07 [0,79; 1,45][6]	0,671[6]
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse[10]						
Patienten mit schwerer[4] und/oder rekurrenter[5] CDI						
101.1.C.003	147	11 (7,5)	158	14 (8,9)	0,84 [0,40; 1,80]	

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

[3] Patienten in Auswertung

[4] a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 IQWIG

[5] genau eine vorherige Episode in den letzten drei Monaten vor Eintritt in die Studie

[6] berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten

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

[8] Werte für Patienten ohne Ereignis

[9] Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit

[10] Abbruch wegen behandlungsbezogener UE bis zu sieben Tagen nach Ende der Behandlung

	Therapieregime Fidaxomicin		Therapieregime Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 % KI] Ereignisanteil (%) (Absolute Risiko-Reduktion [ARR][2])	p-Wert
	N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)		
101.1.C.004	121	8 (6,6)	116	10 (8,6)	0,77 [0,31; 1,88]	
Gesamt					0,81 [0,46; 1,45][6]	0,478[6]
Unerwünschte Ereignisse						
Patienten mit schwerer[4] und/oder rekurrenter[5] CDI						
101.1.C.003	147	90 (61,2)	158	91 (57,6)		
101.1.C.004	121	89 (73,6)	116	85 (73,3)		
Gesamt						

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

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

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

Anzahl: ca. 19 800 Patienten

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

Anzahl: ca. 13 500 Patienten (davon ca. 2 800 Patienten mit schweren und ca. 10 700 Patienten mit rekurrenten Krankheitsverläufen)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dificlir 200 mg® (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf

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

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

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

4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (abgeteilte Form[11])	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form[11])
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin	200 (TD[12] 400)	20	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metronidazol	250 500 (TD[13] 750 – 1 000)	10, 20 20	30 20

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[14])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fidaxomicin	2 189,85 €	1 909,60 € [1,85 €[15]; 278,40 €[16]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Metronidazol[17]	17,52 – 29,90 €[18]	15,14 – 25,54 € [1,85 €[15]; 0,53 – 0,66 €[16]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fidaxomicin	1 909,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metronidazol	15,14 – 25,54 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlungszyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fidaxomicin	kontinuierlich, 2 x täglich 200 mg	1	10	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vancomycin	kontinuierlich, 3 – 4 x täglich, Tagesdosis 500 mg bis 2 000 mg	1	7 – 10	7 – 10

[11] Filmtabletten/Tabletten
[12] Tagesdosis, verabreicht als Filmtabletten
[13] Tagesdosis, verabreicht als Tabletten oder Filmtabletten
[14] Bezogen auf die an den Jahresdurchschnittsverbrauch angepassten Packungsgrößen
[15] Rabatt nach § 130 SGB V
[16] Rabatt nach § 130a SGB V
[17] Festbetrag
[18] Berechnung der oberen Kostengrenze mit optimaler Packungsgrößen/Wirkstärken-Kombination

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (abgeteilte Form[19])	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form[19])
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin	200 (TD[12] 400)	20	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vancomycin	250 (TD[20] 750 – maximal 2 000)	28	28 – 84

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[14])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fidaxomicin	2 189,85 €	1 909,60 € [1,85 €[15]; 278,40 €[16]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vancomycin	397,01 – 1 191,03 €	376,83 – 1 130,49 € [1,85 €[15]; 18,33 €[16]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fidaxomicin	1 909,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vancomycin	376,83 – 1 130,49 €

II.

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

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

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

[19] Filmtablette bzw. Hartkapsel
[20] Tagesdosis, verabreicht als Hartkapseln

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Januar 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Fidaxomicin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

Zugelassene Anwendungsgebiete 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).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) /
- Fidaxomicin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fidaxomicin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fidaxomicin
- **Handelsname:** Dificlir®
- **Therapeutisches Gebiet:** Clostridium-Infektion
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-01-15-D-051)

- Modul 1 (170.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-219/2013-01-14_Modul1_Fidaxomicin.pdf)
- Modul 2 (659.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-220/2013-01-14_Modul2_Fidaxomicin.pdf)
- Modul 3 (1.4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-221/2013-01-14_Modul3A_Fidaxomicin.pdf)
- Modul 4 (2.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-222/2013-01-14_Modul4A_Fidaxomicin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (668.9 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-59/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie%20Fidaxomicin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fidaxomicin (DIFICLIR®):

DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fidaxomicin zur Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoen (CDAD) bei Erwachsenen wurde folgendermaßen bestimmt:

a) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhoen: Metronidazol

b) bei schweren Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhoen: Vancomycin

c) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhoen: Vancomycin

Stand der Information: April 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2013 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (459.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-228/2013-04-11_A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2013
- Mündliche Anhörung: 27.05.2013 oder 28.05.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Fidaxomicin - 2013-01-15-D-051*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fidaxomicin - 2013-01-15-D-051*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die

Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.05.2013 oder 28.05.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.05.2013 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fidaxomicin

Stand: 14.05.2013

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	06.05.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.05.2013
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	03.05.2013
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)	06.05.2013
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	06.05.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.05.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.05.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Astellas Pharma GmbH	Hr. Prof. Dr. Franzen Hr. Lindner Fr. Dr. Richter Hr. Dr. Tuschl
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGSV)	Hr. Prof. Dr. Stallmach
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Fr. Bleckmann Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	06. Mai 2013
Stellungnahme zu	Fidaxomicin / Dificlir®
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Zu Kap. 2.1 IQWiG-Bewertung „Kurzfassung der Nutzenbewertung - Ergebnisse“: *„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.“ (S. 4)* Astellas hatte im Dossier in erster Stufe die Ergebnisse der Gesamtpopulationen herangezogen und in der Folge für potentielle Effektmodifikatoren wie Schweregrad und Rekurrenz der Erkrankung die Interaktionspotentiale betrachtet. Sofern sich hieraus mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (definiert als p-Wert des entsprechenden Interaktionstests ≤ 0,2), wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Detail dargestellt. Sofern sich keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen durch den Schweregrad oder die Rekurrenz der Erkrankung zeigten, hat Astellas die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen. Astellas hatte dabei angenommen, dass das gewählte Vorgehen den Vorgaben der VerfO G-BA und den Allgemeinen Methoden 4.0 des IQWiG entsprechen würde. Dies begründet sich wie folgt:	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 Gesamtheilung 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). (TG S.5)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der VerfO G-BA Abschnitt 4.2.5.5 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ heißt es: *„[…] besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken.“* In den Allgemeinen Methoden 4.0 schreibt das IQWiG in Abschnitt 7.1.6 „Interpretation von Subgruppenanalysen“: *„Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen muss anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests vorgenommen werden. Der Befund, dass in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen aber nicht, kann (inferenzstatistisch) nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekts interpretiert werden.“* Und weiter: *„Eine wichtige Indikation für Subgruppenanalysen stellt eine mögliche Heterogenität des Effekts in verschiedenen, klar voneinander abgrenzbaren Patientenpopulationen dar. Gibt es a priori Kenntnis von einem möglichen Effektmodifikator (z. B. Alter, Pathologie), so ist es sogar erforderlich, eine mögliche Heterogenität bezüglich des Effekts in den verschiedenen Patientengruppen vorab zu untersuchen.“* Im Entwurf für eine „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden“ vom 18.4.2013 wird dazu analog ausgeführt: *„Liegt mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den*	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subgruppen vor, so werden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet." Die obligate Untersuchung potentieller Effektmodifikatoren ermöglicht dem G-BA, einen für die Gesamtpopulation gezeigten Zusatznutzen ggf. auf eine Subpopulation zu beschränken. Dabei verhindert die obligate Vorschaltung von Interaktionstests, dass bei fehlenden statistischen Effekten auf Ebene der Gesamtpopulation, aber signifikanten Effekten auf Subgruppenebene, voreilig auf Subgruppeneffekte geschlossen wird. Weder Verfahrensordnung noch Allgemeine Methoden legen fest, wann von diesem Vorgehen abgewichen werden sollte. Deshalb hat Astellas auf Basis von Interaktionstests den Einfluss der möglichen Effektmodifikatoren „Krankheitsstadium bzw. –schwere" („schwere" bzw. „rekurrente" Patienten) untersucht, was vom IQWiG als nicht angemessen bewertet wurde. Dabei wurde insbesondere auf den Begriff der Teilpopulation abgestellt. Weder der G-BA noch das IQWiG grenzen die Begriffe „Teilpopulation" und Subgruppen bislang definitorisch voneinander ab. Deshalb war für Astellas nicht vorhersehbar, dass eine Teilpopulation ein anderes methodisches Vorgehen als eine Subgruppe impliziert. Im Fall von mehreren Anwendungsgebieten sieht die Verfahrensordnung die Einreichung von unterschiedlich kodierten Modulen vor. Dies ist hier nicht der Fall. Ebenso wenig weicht die Studienpopulation von der Zulassungspopulation ab, da der G-BA über den Zusatznutzen eines Arzneimittels innerhalb seiner Zulassung	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu beschließen hat. Fidaxomicin besitzt eine Zulassung für die Behandlung von Infektionen mit Clostridium difficile unabhängig vom Schweregrad und der Anzahl vorangegangener Episoden. D.h. die gesamte Studienpopulation befindet sich innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Fidaxomicin. Damit gibt es „per se“ gar keine Notwendigkeit für die Aufsplittung der Population in Teilpopulationen. Eine mögliche Effektmodifikation durch Schweregrad und Rekurrenz ist hingegen gemäß Verfahrensordnung - wie durch Astellas praktiziert - mittels Interaktionstests zu untersuchen und im Falle von Interaktionen anhand Subgruppenanalysen im Detail auszuwerten. Des Weiteren sollte nach Auffassung von Astellas differenziert werden zwischen • der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation auf spezifische Patientengruppen und • den Implikationen ggf. unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapien für spezifische Patientengruppen. Aus Sicht des G-BA kann es sinnvoll sein, für einzelne Patientenpopulationen / Subgruppen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu differenzieren. Dies stellt jedoch nicht die Gültigkeit des Interaktionstests in Frage. Sollte sich daraus kein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion ergeben, so sind die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation dennoch auf die Teilpopulation mit der „korrek-	Fidaxomicin besitzt eine Zulassung für die Behandlung von Infektionen mit Clostridium difficile unabhängig vom Schweregrad und der Rezidivhäufigkeit. (TG S.5) 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. (TG S.3)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten“ zweckmäßigen Vergleichstherapie übertragbar. Für die andere Teilpopulation kann der G-BA gemäß der rechtlichen Vorgaben über einen fehlenden Zusatznutzen beschließen. Dies war Astellas bewusst und wurde im Dossier auch entsprechend erläutert. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass weder aus der Verfahrensordnung noch aus den „Allgemeinen Methoden“ Hinweise auf unterschiedliche Vorgehensweisen hinsichtlich der Übertragbarkeit von Ergebnissen bei der Betrachtung von Wirksamkeit und unerwünschten Ereignissen abgeleitet werden können. Die Darstellung der Ergebnisse im Nutzendossier war deshalb aus Sicht von Astellas korrekt. Das vom IQWiG gewünschte Vorgehen wird in dieser Stellungnahme dargestellt. Es zeigen sich bei der Interpretation der Ergebnisse keinerlei Abweichungen zur ursprünglich von Astellas gewählten Darstellungsweise.	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. (TG S. 5) 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 Gesamtheilung 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). (TG, S. 5)
2) Zu Kap. 2.1 IQWiG-Bewertung „Kurzzusammenfassung der Nutzenbewertung – Morbidität (Endpunkt: Gesamtheilung)	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„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.“ (S. 4 - 5) Auf Basis des mit dem G-BA durchgeführten Beratungsgesprächs vom 05. April 2012 waren von Astellas unter anderem die Endpunkte Heilung und Rückfall als patientenrelevant betrachtet worden. Für den Endpunkt Rückfall war aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls ein erheblicher Zusatznutzen beansprucht worden. Das IQWiG hat jedoch in seiner Bewertung den kombinierten Endpunkt Gesamtheilung (Anteil der Patienten, die nach der 10-tägigen Behandlung als geheilt eingestuft wurden und zugleich bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ohne Rückfall blieben) verwendet. Da dies sicherlich der für ein Antibiotikum ausschlaggebende Endpunkt ist, begrüßt Astellas die Verwendung dieses Endpunkts ausdrücklich.	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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigt sich für den Endpunkt Gesamtheilung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin, und der Zusatznutzen ist aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls als beträchtlich zu werten (s. Tabelle 1). Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad oder Rekurrenz und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer wird der Zusatznutzen auf die Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter Infektion übertragen. Auf der Basis der vorhandenen Ergebnisse ergibt sich somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	(Tag 10 ± 2 Tage) den Anteil von Rückfällen bei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion innerhalb einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 28 +/- 2 Tagen berücksichtigt. 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. (TG, S. 8) 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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Fidaxomicin N[a]	 Patienten mit Ereignissen n (%)	Vancomycin N[a]	 Patienten mit Ereignissen n (%)	Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 %-KI]	 p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität						
Patienten mit schwerer CDI[b]					Interaktion Schweregrad	0,59
101.1.C.003	113	7 (6,2)	127	7 (5,5)	1,12 [0,41; 3,11]	
101.1.C.004	89	9 (10,1)	90	8 (8,9)	1,14 [0,46; 2,82]	
Gesamt					1,13 [0,58; 2,23]	0,72
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]
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI[b,c]					Interaktion Rek/Schw	0,97
101.1.C.003	147	9 (6,1)	158	11 (7,0)	0,88 [0,38; 2,06]	
101.1.C.004	121	10 (8,3)	116	9 (7,8)	1,07 [0,45; 2,53]	
Gesamt					0,97 [0,53; 1,77]	0,91
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					0,78 [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]
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI[b,c]					Interaktion Rek/Schw	0,18
101.1.C.003	144	103 (71,5)	154	98 (63,6)	0,78 [0,56; 1,09]	
101.1.C.004	117	82 (70,1)	115	68 (59,1)	0,73 [0,51; 1,04]	
Gesamt					0,76 [0,60; 0,97]	0,03
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
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
f: 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

Tabelle 1: Ergebnisse (Nutzen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin – ergänzt (s. Tabelle 9, IQWiG-Bewertung, S. 17)

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 Gesamtheilung 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). (TG, S. 5)

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.

(TG, S. 6)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) Zu Kap. 2.3.2 IQWiG-Bewertung „Studiencharakteristika“: *„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).“ (S. 10)* Aufgrund des stattgefundenen Beratungsgesprächs hat Astellas im Nutzendossier eine Einteilung nach Schweregrad gemäß ESCMID-Kriterien vorgenommen. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung die in den klinischen Studien a priori geplante Definition für einen schweren Krankheitsverlauf zugrunde gelegt. Da das IQWiG selbst beide Schweregradeinteilungen für die Nutzenbewertung als gleichwertig ansieht, werden die zusätzlichen Ergebnisse zur Teilpopulation analog der vom IQWiG präferierten Einteilung dargestellt. Dies führt zwangsläufig zu marginalen Abweichungen gegenüber den im Modul 4 dargestellten Patientenzahlen in den einzelnen Teilpopulationen.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4) Zu Kap. 2.4 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse zum Zusatznutzen - Mortalität“: *„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.“ (S.18)* Die ergänzenden Daten zur Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf für den Endpunkt Gesamtmortalität, sowie für die Teilpopulationen mit rekurrenten und schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf sind der Tabelle 1 [s. Punkt 2)] sowie der Anlage 1 zu entnehmen.	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. (TG, S. 2f.) 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. (TG, S. 5)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5) Zu Kap. 2.1 IQWiG-Bewertung „Kurzfassung der Nutzenbewertung – Ergebnisse“: *„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.“ (S. 6)* **Zu Kap. 2.4 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse zum Zusatznutzen - Nebenwirkungen“:** *„Zum Komplex Nebenwirkungen lagen im Dossier keine Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf vor.“ (S. 20)* Die vom IQWiG als fehlend monierten Daten liegen vor. Damit kann die Befürchtung eines größeren Schadens von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeräumt werden. Das IQWiG hält die Darstellung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, bzw. der schwerwiegenden unerwünschten Er-	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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eignisse nicht für ausreichend. Zusätzlich stellt es fest, dass der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen insgesamt hoch sei. Astellas stimmt zu, dass insgesamt relativ viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 berichtet worden sind. Hier ist jedoch zu bedenken, dass Infektionen mit Clostridium difficile in der Regel bei älteren Patienten auftreten und das Durchschnittsalter aller Patienten in den beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 lag mit über 60 Jahren demnach auch sehr hoch (siehe Tabelle 4-13 im Modul 4 des Nutzendossiers). Infektionen mit Clostridium difficile treten meist bei Patienten auf, bei denen eine oder mehrere andere Grundkrankheiten vorliegen, die entweder selbst eine solche Infektion begünstigen (z.B. Patienten mit Immundefekten oder unter immunsuppressiver Therapie) oder bei denen eine antibiotische Therapie im Rahmen der Grundkrankheit das Auftreten einer Clostridium difficile Infektion begünstigt. Sowohl das hohe Alter als auch die Vielzahl von zusätzlichen Erkrankungen führt zwangsläufig zu einer Vielzahl von klinischen Ereignissen, die dann in den Studien berichtet werden. Demzufolge ist die insgesamt hohe Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den beiden Studien nicht überraschend und im wesentlichen auf das eingeschlossene Patientenkollektiv zurück zu führen. Bei Fidaxomicin handelt es sich um ein überwiegend nicht resorbierbares Macrocyclin. Nach oraler Gabe von 200 mg Fidaxomicin, was der therapeutisch verwendeten Dosis entspricht, werden Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin bzw. seinem einzigen	Daten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. (TG, S. 9)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bekannten Metaboliten OP-1118 im Mittel von 21,78 ng/ml und 24.66 ng/ml bzw. 39,51 ng/ml und 58,87 ng/ml gemessen, wobei maximal Spitzenspiegel von 370 ng/ml erreicht werden (siehe Tabelle 2). Auch das als Vergleichstherapie gewählte Vancomycin wird nach oraler Gabe praktisch nicht resorbiert. Diese praktisch vernachlässigbare Resorption von Fidaxomicin und Vancomycin lässt deshalb nicht erwarten, dass es unter einer oralen Therapie mit Fidaxomicin oder Vancomycin zu relevanten systemischen Nebenwirkungen kommt.	

Sample		Formulation 1 (200 mg film coated tablets)		Formulation 2 (200 mg uncoated tablets)	
		Fidaxomicin	OP-1118	Fidaxomicin	OP-1118
Plasma (Day 1, 3-5 hours), ng/mL	N	107	106	57	57
	Mean (SD)	21.78 (27.22)	39.51 (46.71)	24.66 (25.21)	49.68 (58.87)
	Range	[0.4, 185.0]	[0.3, 321.0]	[1.1, 102.0]	[1.9, 363.0]
Plasma (Day 10, 3-5 hours), ng/mL	N	38	38	21	21
	Mean (SD)	25.28 (33.25)	68.99 (83.10)	28.40 (27.16)	72.68 (77.36)
	Range	[2.4, 191.0]	[3.0, 370.0]	[1.9, 99.70]	[4.7, 264.0]
Faecal (Day 10, 0-24 hours), ng/mL	N	65	63	37	36
	Mean (SD)	1344.55 (853.36)	711.59 (473.42)	1015.16 (500.70)	980.13 (861.55)
	Range	[31.7, 4640.0]	[63.4, 3140.0]	[102, 1960.0]	[93.7, 4170.0]

Tabelle 2: Phase 3 Fidaxomicin Plasma and Faecal Concentrations by Formulation (s. Tabelle 11, EPAR Dificlir, S. 27)

Dementsprechend war auch die Rate der Nebenwirkungen, die von den Prüfärzten als mit der Therapie zusammenhängend bewertet wurden, relativ gering (10,6% für Fidaxomicin und 11,1 %

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für Vancomycin) (siehe Tabelle 3).	

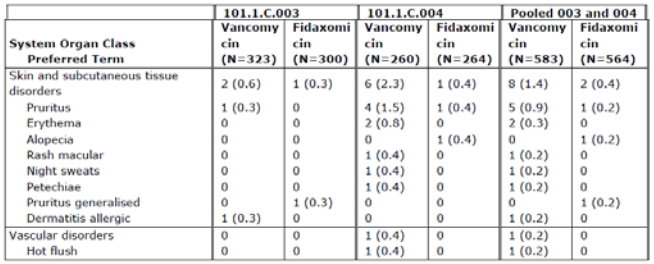
	101.1.C.003		101.1.C.004		Pooled 003 and 004	
System Organ Class Preferred Term	Vancomycin (N=323)	Fidaxomicin (N=300)	Vancomycin (N=260)	Fidaxomicin (N=264)	Vancomycin (N=583)	Fidaxomicin (N=564)
Any treatment-related TEAEs	29 (9.0)	29 (9.7)	36 (13.8)	31 (11.7)	65 (11.1)	60 (10.6)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Eosinophilia	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)	0
Torsade de pointes	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Ventricular extrasystoles	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Tinnitus	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Deafness	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Vertigo	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Eye disorders	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)	0
Dry eye	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Halo vision	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	15 (4.6)	13 (4.3)	18 (6.9)	20 (7.6)	33 (5.7)	33 (5.9)
Nausea	10 (3.1)	7 (2.3)	10 (3.8)	8 (3.0)	20 (3.4)	15 (2.7)
Vomiting	4 (1.2)	3 (1.0)	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.4)	7 (1.2)
Diarrhoea	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal pain	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal pain upper	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0
Constipation	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (0.5)	7 (1.2)
Dyspepsia	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Abdominal distension	1 (0.3)	0	0	2 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)
Painful defecation	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Flatulence	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Gastritis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Dry mouth	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)
Hematochezia	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Regurgitation	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Retching	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Epigastric discomfort	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Tongue disorder	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Stomach discomfort	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.5)	2 (0.8)	5 (0.9)	5 (0.9)
Oedema peripheral	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (0.2)
Pyrexia	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0
Fatigue	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Pain	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Oedema	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Asthenia	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Chills	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Chest discomfort	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Hyperbilirubinemia	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Immune system disorders	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypersensitivity	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Infections and infestations	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.3)	4 (0.7)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	101.1.C.003		101.1.C.004		Pooled 003 and 004	
System Organ Class Preferred Term	Vancomycin (N=323)	Fidaxomicin (N=300)	Vancomycin (N=260)	Fidaxomicin (N=264)	Vancomycin (N=583)	Fidaxomicin (N=564)
Vulvovaginal mycotic infection	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Fungal infection	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Vaginal infection	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Clostridium difficile colitis	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Candidiasis	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Oral candidiasis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Accidental overdose	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Investigations	3 (0.9)	4 (1.3)	3 (1.2)	4 (1.5)	6 (1.0)	8 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
Aspartate aminotransferase abnormal	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Blood uric acid increased	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Hepatic enzymes increased	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Liver function test abnormal	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Neutrophil count decreased	0	0	0 (0.0)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Transaminases increased	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	3 (0.9)	5 (1.7)	5 (1.9)	0	8 (1.4)	5 (0.9)
Hypokalaemia	1 (0.3)	0	3 (1.2)	0	4 (0.7)	0
Dehydration	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypomagnesaemia	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Hyponatraemia	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Anorexia	0	4 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	4 (0.7)
Cachexia	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Muscle spasms	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	6 (1.9)	8 (2.7)	3 (1.2)	1 (0.4)	9 (1.5)	9 (1.6)
Headache	3 (0.9)	3 (1.0)	1 (0.4)	0	4 (0.7)	3 (0.5)
Dizziness	0	4 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.9)
Dysgeusia	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)
Somnolence	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.5)
Agitation	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Mental status changes	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypervigilance	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Insomnia	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Hallucination	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)
Renal failure	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Urinary tract pain	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Vulvovaginal pruritus	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Vulvovaginal discomfort	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Acute respiratory failure	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	

System Organ Class Preferred Term	101.1.C.003		101.1.C.004		Pooled 003 and 004	
	Vancomycin (N=323)	Fidaxomicin (N=300)	Vancomycin (N=260)	Fidaxomicin (N=264)	Vancomycin (N=583)	Fidaxomicin (N=564)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (2.3)	1 (0.4)	8 (1.4)	2 (0.4)
Pruritus	1 (0.3)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)	1 (0.2)
Erythema	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)	0
Alopecia	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Rash macular	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Night sweats	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Petechiae	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Pruritus generalised	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
Dermatitis allergic	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Vascular disorders	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Hot flush	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

Tabelle 3: Treatment-Related Adverse Events in Patients with CDI in Phase 3 Studies (by SOC and PT) (Safety Population), s. Tabelle 33, EPAR, S. 65-67

Das IQWiG sieht darüber hinaus das Problem, dass auch durch die CDI bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in die Auswertung der Nebenwirkungen mit eingeschlossen wurden. Da der Anteil dieser Ereignisse (hier sind wohl nur gastrointestinale Ereignisse zu werten und im engeren Sinne eigentlich nur die Diarrhö, da nur diese im Endpunkt Gesamtheilung erfasst wird) in den beiden Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 insgesamt relativ gering war, und sich diese schweren unerwünschten Ereignisse zudem in den beiden Therapiearmen (Fidaxomicin versus Vancomycin) gleich verteilten, (Gastrointestinal disorders insgesamt 24 unter Vancomycin und 26 unter Fidaxomicin und Diarrhoea unter Vancomycin und unter Fidaxomicin jeweils 3, siehe Tabelle 4), ist nicht davon auszugehen, dass hierdurch ein relevanter Unterschied in der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse verschleiert wird.

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.

(TG, S. 9)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

System Organ Class Preferred Term	101.1.C.003		101.1.C.004		Pooled 003 and 004	
	Vancomycin (N=323)	Fidaxomicin (N=300)	Vancomycin (N=260)	Fidaxomicin (N=264)	Vancomycin (N=583)	Fidaxomicin (N=564)
Any SAE	78 (24.1)	75 (25.0)	58 (22.3)	70 (26.5)	135 (23.2)	145 (25.7)
Blood and lymphatic system disorders	6 (1.9)	7 (2.3)	2 (0.8)	6 (2.3)	8 (1.4)	13 (2.3)
Anaemia	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	4 (0.7)
Leucopenia	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.7)
Neutropenia	0	0	0	4 (1.5)	0	4 (0.7)
Thrombocytopenia	2 (0.6)	0	0	3 (1.1)	2 (0.3)	3 (0.5)
Lymphopenia	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.5)
Cardiac disorders	10 (3.1)	7 (2.3)	4 (1.5)	5 (1.9)	14 (2.4)	12 (2.1)
Cardiac failure congestive	2 (0.6)	4 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.9)
Atrial fibrillation	1 (0.3)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.7)
Myocardial infarction	2 (0.6)	0	0	4 (1.5)	2 (0.3)	4 (0.7)
Gastrointestinal disorders	11 (3.4)	13 (4.3)	13 (5.0)	13 (4.9)	24 (4.1)	26 (4.6)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	4 (1.3)	0	0	1 (0.2)	4 (0.7)
Small intestine obstruction	0	1 (0.3)	3 (1.2)	0	3 (0.5)	1 (0.2)
Vomiting	0	1 (0.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.4)
Intestinal obstruction	0	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.7)
Abdominal pain	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.7)
Diarrhoea	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)
Megacolon	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.5)
General disorders and administrative site conditions	3 (0.9)	6 (2.0)	5 (1.9)	3 (1.1)	8 (1.4)	9 (1.6)
Pyrexia	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.5)	3 (0.5)
Infections and infestations	30 (9.3)	21 (7.0)	20 (7.7)	23 (8.7)	50 (8.6)	44 (7.8)
Clostridium difficile colitis	6 (1.9)	3 (1.0)	3 (1.2)	5 (1.9)	9 (1.5)	8 (1.4)
Pneumonia	5 (1.5)	4 (1.3)	5 (1.9)	4 (1.5)	10 (1.7)	8 (1.4)
Sepsis	3 (0.9)	3 (1.0)	2 (0.8)	4 (1.5)	5 (0.9)	7 (1.2)
Urosepsis	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.4)
Staphylococcus sepsis	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.5)	1 (0.2)
Escherichia sepsis	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	3 (0.5)	0
Investigations	4 (1.2)	14 (4.7)	8 (3.1)	10 (3.8)	11 (1.9)	24 (4.3)
Blood uric acid increased	1 (0.3)	3 (1.0)	0	2 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.9)
Lymphocyte count decreased	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	18 (5.6)	11 (3.7)	10 (3.8)	16 (6.1)	28 (4.8)	27 (4.8)
Hypokalaemia	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (1.0)	2 (0.4)
Dehydration	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.7)	2 (0.4)
Hyperglycaemia	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (1.2)	2 (0.8)	6 (1.0)	3 (0.5)
Hyponatraemia	3 (0.9)	2 (0.7)	0	4 (1.5)	3 (0.5)	6 (1.1)
Hypoglycaemia	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

System Organ Class Preferred Term	101.1.C.003 Vancomycin (N=323)	 Fidaxomicin (N=300)	101.1.C.004 Vancomycin (N=260)	 Fidaxomicin (N=264)	Pooled 003 and 004 Vancomycin (N=583)	 Fidaxomicin (N=564)
Hypophosphataemia	0	3 (1.0)	0	2 (0.8)	0	5 (0.9)
Hyperkalaemia	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.3)	5 (0.9)
Hyperuricaemia	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.4)
Psychiatric disorders	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.9)	2 (0.4)
Mental status changes	3 (0.9)	0 (0.0)	0	0	3 (0.5)	0
Renal and urinary disorders	4 (1.2)	5 (1.7)	3 (1.2)	6 (2.3)	7 (1.2)	11 (2.0)
Renal failure	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)	4 (0.7)
Renal failure acute	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.8)	0	3 (0.5)	4 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (4.0)	10 (3.3)	11 (4.2)	8 (3.0)	24 (4.1)	18 (3.2)
Dyspnoea	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)
Respiratory failure	3 (0.9)	2 (0.7)	3 (1.2)	3 (1.1)	6 (1.0)	5 (0.9)
Respiratory distress	0	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	3 (0.5)
Pulmonary oedema	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.4)
Pneumonia aspiration	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (0.5)	1 (0.2)

Tabelle 4: SAEs Reported by > 2 Patients in either Treatment Group in the Phase 3 Studies (Safety Population), s. Tabelle 34, EPAR, S. 68-69

Wie einleitend bereits ausführlich dargelegt war im Dossier wegen eines statistisch nicht signifikanten Interaktionstests zu $\alpha = 0,2$ angenommen worden, dass die Aussagen zu den relevanten Teilpopulationen von Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis von Ergebnissen der gesamten Studienpopulation getroffen werden könnten. Diesem Vorgehen hat sich das IQWiG nicht angeschlossen, und es hält die gewählte Darstellung für die Bewertung der Nebenwirkungen in den relevanten Teilpopulationen für nicht ausreichend. In der beigefügten Anlage 1 sowie der nun um die fehlenden Auswertungen ergänzten Tabelle 5 (Tabelle 10 der IQWiG-Bewertung) sind nun die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und un-

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 Erfas-

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erwünschte Ereignisse) sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI und der Patienten mit rekurrenter CDI dargestellt. Bei Betrachtung der Nebenwirkungen in den relevanten Teilpopulationen zeigt sich, dass trotz kleiner numerischer Unterschiede, die jedoch teilweise zugunsten von Fidaxomicin und teilweise zugunsten von Vancomycin ausfallen, kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen besteht. Da wie oben erläutert auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bereits durch spezifisch erhobene Endpunkte erfasst wurden, keinen relevanten Einfluss auf dies Ergebnis haben, kann ein Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin auch in den relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI und denen mit rekurrenter CDI ausgeschlossen werden.	sung 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. (TG, S.9)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Fidaxomicin N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Vancomycin N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[b]						
Patienten mit schwerer CDI[c]						
101.1.C.003	113	23 (20,4)	127	25 (19,7)	1,03 [0,62; 1,72]	
101.1.C.004	89	24 (27,0)	90	23 (25,6)	1,06 [0,65; 1,72]	
Gesamt					1,04 [0,73; 1,49]	0,81
Patienten mit rekurrenter CDI[d]						
101.1.C.003	50	15 (30,0)	55	12 (21,8)	1,38 [0,71; 2,65]	
101.1.C.004	43	7 (16,3)	37	8 (21,6)	0,75 [0,30; 1,88]	
Gesamt					1,11 [0,63; 1,95]	0,72
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI[c,d]						
101.1.C.003	147	34 (23,1)	158	33 (20,9)	1,11 [0,73; 1,69]	
101.1.C.004	121	30 (24,8)	116	28 (24,1)	1,03 [0,66; 1,61]	
Gesamt					1,07 [0,79; 1,45]	0,67
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]						
101.1.C.003	113	9 (8,0)	127	10 (7,9)	1,01 [0,43; 2,40]	
101.1.C.004	89	8 (9,0)	90	10 (11,1)	0,81 [0,33; 1,95]	
Gesamt					0,91 [0,49; 1,68]	0,76
Patienten mit rekurrenter CDI[d]						
101.1.C.003	50	4 (8,0)	55	4 (7,3)	1,10 [0,29; 4,17]	
101.1.C.004	43	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0,17 [0,01; 3,49]	
Gesamt					0,71 [0,15; 3,40]	0,67
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI[c,d]						
101.1.C.003	147	11 (7,5)	158	14 (8,9)	0,84 [0,40, 1,80]	
101.1.C.004	121	8 (6,6)	116	10 (8,6)	0,77 [0,31; 1,88]	
Gesamt					0,81 [0,46; 1,45]	0,48
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						
Patienten mit schwerer CDI[c]						
101.1.C.003	113	71 (62,8)	127	74 (58,3)	1,08 [0,88; 1,32]	
101.1.C.004	89	65 (73,0)	90	69 (76,7)	0,95 [0,80; 1,13]	
Gesamt					1,00 [0,88; 1,14]	0,97
Patienten mit rekurrenter CDI [d]						
101.1.C.003	50	28 (56,0)	55	30 (54,4)	1,03 [0,73; 1,45]	
101.1.C.004	43	30 (69,8)	37	24 (64,9)	1,08 [0,79; 1,46]	
Gesamt					1,05 [0,84; 1,33]	0,66
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI[c,d]						
101.1.C.003	147	90 (61,2)	158	91 (57,6)	1,06 [0,88; 1,28]	
101.1.C.004	121	89 (73,6)	116	85 (73,3)	1,00 [0,86; 1,17]	
Gesamt					1,03 [0,91; 1,16]	0,65
Gesamtpopulation						
101.1.C.003	300	187 (62,3)	323	196 (60,7)	1,03 [0,91; 1,16]	
101.1.C.004	264	198 (75,0)	260	186 (71,5)	1,05 [0,96; 1,16]	
Gesamt					1,04 [0,96; 1,13]	0,34

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
a: Patienten in Auswertung b: Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit c: a priori geplante Schweregradeinteilung 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 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 **Tabelle 5:** Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation, Teilpopulation schwer, Teilpopulation rekurrent, Teilpopulation schwer und/oder rekurrent - ergänzt (s. Tabelle 10, IQWiG-Bewertung, S. 21)	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6) Zu Kap. 2.3.2 IQWiG-Bewertung „Studiencharakteristika“: *„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.“ (S. 12)* Die ergänzenden Daten zur Charakterisierung der Patientengruppen für die Teilpopulationen mit schwerem, rekurrentem und schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf sind in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt und in der Anlage 1 beigefügt.	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. (TG, S. 5)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Studie Gruppe	N[a]	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schwere-grad schwer / nicht schwer[b] %	Rückfall rekurrent / nicht rekurrent[c] %	Art der Behandlung ambulant / stationär %	Studien-abbrecher[d] n (%)
Gesamte Studienpopulation							
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)
Vancomycin	309	63 (17)	54,7 / 45,3	39,8 / 60,2	17,5 / 82,5	39,5 / 60,5	52 (15,9)
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	56[f] (21,1)
Vancomycin	257	62 (18)	63,0 / 37,0	34,2 / 65,4[e]	14,0 / 86,0	32,7 / 67,3	51 (19,2)
Patienten mit schwerer CDI[b]							
101.1.C.003							
Fidaxomicin	112	60 (17)	62,5 / 37,5	100 / 0	14,3 / 85,7	36,6 / 63,4	15 (13,2)
Vancomycin	123	62 (17)	64,2 / 35,8	100 / 0	18,7 / 81,3	37,4 / 62,6	14 (11,0)
101.1.C.004							
Fidaxomicin	88	65 (17)	59,1 / 40,9	100 / 0	12,5 / 87,5	28,4 / 71,6	23 (25,8)
Vancomycin	90	60 (20)	63,3 / 36,7	100 / 0	12,2 / 87,8	28,9 / 71,1	20 (21,9)
Patienten mit rekurrenter CDI[c]							
101.1.C.003							
Fidaxomicin	48	59 (18)	52,1 / 47,9	33,3 / 66,7	100 / 0	54,2 / 45, 8	6 (12,0)
Vancomycin	54	67 (17)	63,0 / 37,0	42,6 / 57,4	100 / 0	44,4 / 55, 6	10 (17,8)
101.1.C.004							
Fidaxomicin	40	65 (18)	57,5 /42,5	27,5 / 72,5	100 / 0	25,0 / 75,0	3 (6,9)
Vancomycin	36	64 (21)	50,0 / 50,0	30,6 / 69,4	100 / 0	36,1 / 63, 9	7 (18,9)
Patienten mit rekurrenter und/oder schwerer CDI[b,c]							
101.1.C.003							
Fidaxomicin	144	60 (17)	60,4 / 39,6	77,8 / 22,2	33,3 / 66,7	41,0 / 59,0	18 (12,2)
Vancomycin	154	64 (17)	60,4 / 39,6	80,0 / 20,0	35,1 / 64,9	38,3 / 61,7	23 (14,4)
101.1.C.004							
Fidaxomicin	117	65 (18)	59,0 / 41,0	75,2 / 24,8	34,2 / 65,8	28,2 / 71,8	26 (21,4)
Vancomycin	115	61 (20)	60,9 / 39,1	78,3 / 21,7	31,3 / 68,7	29,6 / 70,4	25 (21,3)

a: Anzahl der Patienten in der modified Intention-to-treat-Population.
b: a priori geplante Schweregradeinteilung
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 Fidaxomicingruppe und einen Patienten in der Vancomycingruppe fehlen die Angaben zum Schweregrad, diese wurden der Teilpopulation der nicht schweren Krankheitsverläufe zugeordnet.
f: Diskrepanz zum Studienbericht; Doppelzählung eines Patienten
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich vs. Vancomycin - ergänzt (s. Tabelle 5, IQWiG-Bewertung, S. 13)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7) Zu Kap. 2.4 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse zum Zusatznutzen“ *„Zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen Ergebnisse zu Patienten mit rekurrentem, aber nicht zu denjenigen mit schwerem Krankheitsverlauf vor. […] Für den Komplex Nebenwirkungen waren keine Ergebnisse der entsprechenden Endpunkte für die relevanten Teilpopulationen vorhanden.“ (S. 15)* Ergänzend zu den Ausführungen oben sind in Anlage 1 die Ergebnisse der Endpunkte Mortalität, Nebenwirkungen (Unerwünschte Nebenwirkungen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen, Abbruch wegen unerwünschten Nebenwirkungen) und Gesamtheilung für die Teilpopulationen der beiden Studien dargestellt. Bei Betrachtung der Ergebnisse der Endpunkte Mortalität und Nebenwirkungen in den relevanten Teilpopulationen zeigt sich, dass trotz kleiner numerischer Unterschiede, die teilweise zugunsten von Fidaxomicin und teilweise zugunsten von Vancomycin weisen, kein Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin besteht.	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. (TG, S. 7) 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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. (TG, S. 9)
8) Zu Kap. 2.7.2.2 IQWiG-Bewertung „Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese- und analyse – Subgruppen/ Effektmodifikatoren“: *„Diese Analysen sollten die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Behandlungsort, vorangegangenes Metronidazolversagen, antibiotische Vorbehandlung, Erregerstamm und antibakterielle Begleittherapie umfassen.“ (S. 33)* Die geforderten Analysen zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, Behandlungsort, antibiotische Vorbehandlung, Erre-	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gerstamm und antibakterielle Begleittherapie sind dieser Stellungnahme beigefügt (Anlage 2). Es zeigt sich, dass keinerlei Effektunterschiede in den Subgruppen innerhalb der für die Fragestellung relevanten Teilpopulation mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI aufgetreten sind. Für das Subgruppenmerkmal vorangegangenes Metronidazolversagen wird keine Analyse beigefügt, da in dieser Gruppe zu wenige Patienten eingeschlossen sind. (In der Studie 101.1.C.003 waren es 17 Patienten im Vancomycin-Arm und 13 Patienten im Fidaxomicin-Arm, in der Studie 101.1.C.004 waren es 8 Patienten im Vancomycin-Arm und 12 Patienten im Fidaxomicin-Arm.)	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. (TG, S. 5)
9) Zu Kap. 3.1.3 IQWiG-Bewertung „Prävalenz und Inzidenz“: *„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.“ (S. 48)* Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der CDI stehen für Deutschland relativ valide Daten für den stationären Sektor zur Verfügung. Eine verlässliche Datenquelle ist das statistische Bundesamt, das 86.510 vollstationäre Patienten mit der Diagnose CDI für das Jahr 2010 anführt. (Hauptdiagnose: 23.094; Nebendiagnose: 63.416) Demgegenüber gibt es deutlich weniger verlässliche Zahlen im ambulanten Versorgungssektor. Es wurde deshalb eine Analyse	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 seitens des G-BA 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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei IMS Health auf Basis der Datenbank „Disease Analyzer“ in Auftrag gegeben. Entgegen der Bewertung des IQWiG auf S. 48 finden sich die Angaben über Größe der Datenbank und Anzahl der Patienten sowie Methodik der Hochrechnung im Dossier Modul 5. *„´Disease Analyzer´ gehört zu den größten europäischen Patientendatenbanken. […] Insgesamt enthält die deutsche Datenbank Daten von derzeit mehr als 3000 Praxen mit zusammen 20 Millionen Patienten. Neben Allgemeinmedizinern und Internisten werden in Deutschland auch Daten verschiedener Facharztgruppen erfasst. Die Datenbank bietet pro Praxis eine vollständige Auflistung aller relevanten Patienteninformationen. […] Um die „Disease Analyser“-Datenbank sinnvoll als Basis pharmakoepidemiologischer Studien nutzen zu können, muss die Auswahl der Praxen derart durchgeführt worden sein, dass die erhobenen Patientendaten innerhalb einer Fachrichtung repräsentativ hinsichtlich demographischer Merkmale, Diagnosen und Therapien sind. Grundlage der Patientendatenbank „Disease Analyzer“ ist die Grundgesamtheit aller Ärzte, die jährlich von der Bundesärztekammer veröffentlicht wird. Aus dieser Grundgesamtheit wird über das Statistische Office der IMS das Paneldesign nach den folgenden Schichtungskriterien ermittelt: Fachgruppe, Bundesland, Gemeindegrößenklasse und Alter.*“ (s. Anlage 3) Diese wird deshalb als Anlage 3 noch einmal beigefügt. Astellas betrachtet damit die Repräsentativität und Validität der Datenbank als belegt. Mittels Hochrechnung aus dieser Datenbank konnte abgeschätzt werden, dass 27.800 Patienten im ambulanten Segment in einem	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 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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahr mit der Diagnose CDI dokumentiert werden und davon 15.301 Patienten antibiotisch behandelt werden (Metronidazol oder Vancomycin). Aus dem Verordnungsverhalten wurde versucht, den Anteil von schwer erkrankten und rekurrenten Patienten abzuschätzen, woraus sich im Dossier eine Angabe von ca. 5.200 Patienten ergab. Astellas hat im Nutzendossier angeführt, dass sie diese Zahlen für eher überschätzt hält, da im ambulanten Sektor der mikrobiologische Nachweis einer CDI mittels Toxin-Test unüblich ist und diese Zahlen daher auch unbestätigte Verdachtsdiagnosen umfassen. Demgegenüber stellt das IQWiG eine eigene Hochrechnung aus dem infektionsepidemiologischen Jahresbericht von Sachsen für das Jahr 2010 auf, wodurch sich bezogen auf die Bundesrepublik 92.660 CDI-Fälle insgesamt (ambulant und stationär) ergeben. Zieht man davon die gesicherten 86.510 stationären Fälle des statistischen Bundesamtes ab, bliebe für den ambulanten Sektor eine Anzahl von 6.150 CDI-Patienten. Welchen Anteil darunter schwere und/oder rekurrente Fälle ausmachen, lässt sich dem epidemiologischen Jahresbericht des Landes Sachsen nicht entnehmen. Damit bestätigt sich, dass die Angaben von Astellas im Dossier für die Anzahl Patienten, die im ambulanten GKV-Bereich aufgrund CDI behandelt werden, zutreffen bzw. eher zu hoch gegriffen erscheinen, also eine Obergrenze darstellen.	addiert. Die Anzahl der Patienten mit schweren und/ oder rekurrentem Krankheitsverlauf ergibt sich aus der Summe der einzelnen Patientenpopulationen. (TG, S. 10)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10) Zu Kap. 5.3 IQWiG-Bewertung „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.“ (S.52)* Nach dem Verständnis von Astellas besteht die GKV-Zielpopulation im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ausschließlich aus Patienten im nichtstationären Bereich. Zu Repräsentativität und Validität der Angaben aus der IMS-Health-Datenbank wurde bereits Stellung genommen [s. Punkt 9)] Astellas betrachtet sie als hinreichend belegt. Das Ergebnis „GKV-Zielpopulation = 14.230 CDI-Patienten“ stellt aus Sicht von Astellas demnach nach wie vor die bestmögliche Schätzung dar.	In Abweichung zur Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers wurden seitens des G-BA 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. (TG, S. 10)
11) Zusammenfassung Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtheilung durch den	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 Da-

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schweregrad sowie die Rekurrenz und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer geht Astellas weiterhin davon aus, dass die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation auf die beiden Teilpopulationen von Patienten mit schwerer und Patienten mit rekurrenter CDI übertragbar ist. Daher liegt aus Sicht von Astellas ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aufgrund der nun präsentierten Daten zum Komplex Nebenwirkungen, die für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Ereignisse auch für die relevanten Teilpopulationen dargestellt werden, sowie den präsentierten Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtmortalität für die relevanten Teilpopulationen kann ein negativer Effekt von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen werden. Es ist damit ausreichend dargelegt, dass positive Effekte bestehen, die nicht durch negative Effekte aufgehoben werden.	ten zeigen deutlich, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen anwendbar sind. Es zeigte sich für den Endpunkt Gesamtheilung 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). (TG, S. 5) 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. […] 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. (TG, S. 9)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt ist damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Fidaxomicin für Patienten mit schweren und Patienten mit rekurrenten Krankheitsverläufen belegt.	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. (TG, S. 6)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Z. 21-22	**<u>Zu Kap. 3.2.3 IQWiG-Bewertung „Kosten“</u>:** *„Der pU zieht Vancomycin in Pulverform [26,27], welches preiswerter ist als die Hartkapseln, nicht in seine Berechnungen mit ein.“ (S. 49)* Anmerkung: Das Anwendungsgebiet von Fidaxomicin ist „Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) bei Erwachsenen“. Für dieses Anwendungsgebiet sind in Deutschland als einzige Darreichungsform von Vancomycin nur die Kapseln zugelassen, die deshalb im Dossier als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden mussten. Beispielhaft besagt die Fachinformation von Vancomycin Enterocaps®: *„VANCOMYCIN ENTEROCAPS® 250mg sind zur Behandlung von Enterokolitiden hervorgerufen durch:* *• Clostridium difficile (Clostridium difficile assoziierte Diarrhö und Enterokolitis)• Staphylokokken (Staphylokokken-*	Bei der Kostendarstellung im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Fidaxomicin werden die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin für die orale Anwendung in Form von Hartkapseln berücksichtigt (Tab. „Verbrauch“ auf S. 8).

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Enterokolitis) *geeignet.“* Demgegenüber sind die vom IQWiG angeführten Vancomycin-Präparate in Pulverform Vanco-saar 500 mg / 1 g (MIP 2009), sowie Vancomycin Eberth 500 mg / 1 g (Dr. Friedrich Eberth 2010) laut Fachinformationen zugelassen: *„… zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen:* *– antibiotikabedingter pseudomembranöser Enterokolitis (z. B. durch Clostridium difficile)* *– Staphylokokken-Enterokolitis.* *Parenteral angewandt ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam.“* Diese Pulver-Präparate sind also nur dann zur Behandlung einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) zugelassen, wenn diese zu einer pseudomembranösen Enterokolitis geführt hat, nicht aber nur bei Diarrhoe oder Enterokolitis. Eine pseudomembranöse Enterokolitis tritt jedoch nur bei einem kleinen Anteil der Patienten mit CDI auf. In einer Erhebung aus Hessen, in der insgesamt 88 schwere und meldepflichtige Fälle von CDI in den Jahren 2008 und 2009 erfasst wurden (Melde-	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pflicht nach den Vorgaben des Robert-Koch-Instituts), traten nur 9 Fälle von pseudomembranöser Enterokolitis auf, das entspricht ca. 10 % (Arvand 2010). Da hier nur solche schweren Fälle, die nach der Definition des Robert-Koch-Instituts meldepflichtig sind, erfasst worden sind, ist in dieser Auswertung von einer überproportional hohen Anzahl an Fällen mit pseudomembranöser Kolitis auszugehen. Gesehen auf die Gesamtpopulation von Patienten mit CDI wird die Rate der Patienten mit pseudomembranöser Kolitis noch weitaus geringer sein. Gerade diese Patienten mit einer pseudomembranösen Enterokolitis werden jedoch, da es sich um eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung handelt, sicher im stationären Bereich behandelt und nicht im ambulanten GKV-Bereich, der für den Vergleich der Therapiekosten relevant ist. Im ambulanten Bereich ist darüber hinaus eine Therapie mit Vancomycin Pulver wenig praktikabel, wie ein Blick in die Fachinformation unter „Art der Anwendung“ zeigt: *„<u>Bei oraler Gabe:</u>* *Der Inhalt einer Durchstechflasche Vanco-saar® 500mg wird in 10 ml Wasser, der Inhalt einer Durchstechflasche Vanco-saar®*	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1 g *in 20 ml Wasser aufgelöst. Teilmengen (z.B. 2,5 ml = 125 mg Vancomycin) können entnommen und dem Patienten etwas verdünnt zu trinken gegeben oder über eine Magensonde zugeführt werden. Dieser Zubereitung kann man ein Geschmackskorrigens hinzufügen.”* Die schwer kranken und meist älteren Patienten werden in ihrem häuslichen Umfeld wohl nur in Ausnahmefällen in der Lage sein, täglich eine 10 ml Lösung herzustellen und davon 4mal täglich exakt 2,5 ml einzunehmen. Daher erachtet Astellas weiterhin ausschließlich Vancomycin Enterocaps® als die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie, die deshalb auch für die Kostenberechnungen heranzuziehen ist. Es ist allerdings zutreffend, dass im stationären Bereich in vielen Fällen Vancomycin Lösung und nicht Vancomycin Enterocaps® verabreicht wird. Dieser Umstand rechtfertigt jedoch nicht, Vancomycin Pulver in die Berechnung der Jahrestherapiekosten, die sich im gegebenen Zusammenhang sinnvollerweise nur auf den niedergelassenen Bereich beziehen können, einzuschließen. Wie Hübner 2013 zeigt, fallen pro CDAD-Patient zusätzliche	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

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, letzter Absatz	Gesamtkosten in Höhe von 5.292,96 € im Krankenhaus an. Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten werden mit 22,88 € angegeben. Bei den genannten Mehrkosten spielen somit Arzneimittelkosten beinahe keine Rolle mehr, wenn durch das Arzneimittel ein Rezidiv oder überhaupt eine Krankenhausaufnahme verhindert werden kann. Der Vorgabe des IQWiG, bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nur einen Fall pro Patient zugrundezulegen, kann hingegen gefolgt werden. Daraus ergibt sich folgende vorgeschlagene Änderung: *„Das Institut berechnet dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient bei einem Fall für Fidaxomicin in Höhe von 1909,69 € und für Vancomycin Enterocaps eine Spanne von 172,89€ bis 987,95 €. Falls der Patient einen Rückfall erleidet und eine erneute Behandlung erforderlich ist, verdoppeln sich die Kosten.“*	dreimal tägliche Gabe von 250mg Vancomycin in Kapselform über sieben Tage. Demzufolge berechnet sich die obere Kostengrenze als viermal tägliche Gabe von 500mg Vancomycin, ebenfalls als Kapseln, für eine Dauer von zehn Tagen. (TG, S. 11) Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. 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. (TG, S. 11)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>S. 25</td><td><table><tr><th>Positive Effekte</th><th>Negative Effekte</th></tr><tr><td>Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Gesamtheilung</td><td>-</td></tr></table>Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI, s. Tabelle 12, IQWiG-Bewertung, S. 25</td><td><u>Nebenwirkungen</u>
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</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Fazit:</u> 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 therapierele-

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vanten 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>S. 26</td><td>
<table>
<tr><th>Teilpopulation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><td>Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI</td><td>Metronidazol</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr>
<tr><td>Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI</td><td>Vancomycin</td><td>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin</td></tr>
<tr><td colspan="3">CDI: Clostridium-difficile-Infektion</td></tr>
</table>
Tabelle 8: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, s. Tabelle 13, IQWiG-Bewertung, S. 26</td><td>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. […]
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. […] (TG, S. 5f.)</td></tr>
</table>

Literaturverzeichnis

Anlagenverzeichnis

Anlage 1: [zu 3), 4), 5), 6), 7)]: Zusatzauswertungen Teilpopulationen zu den Studiencharakteristika und zu den Endpunkten Gesamtheilung, Mortalität und dem Komplex Nebenwirkungen und ergänzende Metaanalysen

Anlage 2: [zu 8)]: Ergänzende Analysen zu Subgruppen / Effektmodifikatoren

Anlage 3: [zu 9)]: IMS Health 2012. Market Assessment zu Clostridium difficile bei HAPI (Hausarzttätigen Allgemeinmedizinern, Praktikern und Internisten)

Literaturverzeichnis

Arvand, M.; Hauri, A.M.; Zaiß, N.H., Witte, W.; Bettge-Weller, G.; 2010. Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen in Hessen 2008-2009. Dtsch Med Wochenschr, 135, 1963-1967

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH. 2010 April. Fachinformation Vancomycin Eberth 500 mg /1 g.

European Medicines Agency, 2011 September. Dificlir: EPAR – Public assessment report. EMA/857570/2011, EMEA/H/C/2087. London, UK.

Hübner, C.; Hübner, N.-O.; Muhr, M.; Claus, F.; Leesch, H.; Kramer, A.; Fleßa, S.; 2013. Kostenanalyse der stationär behandelten Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhhö (CDAD). Gesundh ökon Qual manag, 18: 80-85

MIP Pharma GmbH. 2009 April. Fachinformation Vanco-saar®500 mg/1 g.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06.05.2013
Stellungnahme zu	Fidaxomicin, Nr. 159, A13-05, Version 1.0, 11.04.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund: Clostridium difficile (CD) ist ein anaerobes sporenbildendes Bakterium, das den menschlichen Darm besiedeln kann. Während die meisten Patienten mit CD-Kolonisation des Darmes asymptomatisch sind, kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer lokalen und systemischen Infektion mit zum Teil tödlichem Verlauf. Das Auftreten und der Schweregrad der CD-assoziierten Infektion (CDI) hängen dabei von Erregerfaktoren (z. B. Toxinbildung) und Wirtsfaktoren (Darmflora, Alter, Komorbidität, Arzneimitteltherapie u. a.) ab. CD ist einer der häufigsten Erreger nosokomialer gastrointestinaler Infektionen. Nosokomiale Übertragung von CD im Krankenhaus korreliert mit der Dauer des stationären Aufenthaltes: Während bei 3 % einer Bevölkerungsstichprobe CD im Stuhl nachgewiesen wurde, fand sich CD bei 20 % stationärer Krankenhauspatienten mit einer Verweildauer von ≥ 7 Tagen. Häufigster CDI auslösender Faktor ist eine vorausgehende antibiotische Behandlung. Anmerkung: Der Begriff der „pseudomembranösen Kolitis“ (PMC) beruht auf einem für die Erkrankung typischen endoskopischen Befund, der allerdings nur bei einem Teil der Erkrankten durch Rekto-/ Koloskopie nachweisbar ist und auch keine ausreichende Schweregradeinteilung oder sichere prognostische Beurteilung der Erkrankung ermöglicht (1). Schweregradeinteilung: Bei retrospektiver Betrachtung von Krankheits-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verläufen ist die Unterteilung in einen leichten Erkrankungsverlauf, einen schwereren Erkrankungsverlauf und einen sehr schweren (fulminanten) Erkrankungsverlauf möglich. Diarrhoe ist ein typisches Symptom, aber bei schwersten Verläufen mit Ileus, Darmperforation und toxischem Megacolon nicht immer vorhanden. Es gibt keinen allgemein akzeptierten Konsens bezüglich der Abgrenzung der Schweregrade der CDI. Klinisch problematisch ist, dass es keine Kriterien gibt, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Vorhersage erlauben, ob eine CDI einen leichten oder einen schweren Verlauf nehmen wird. Bei der Auswahl der Antibiotika für Patienten mit CDI müssen daher neben der klinischen Symptomatik („klinischem Schweregrad“) weitere Parameter, insbesondere prädiktive Faktoren bezüglich des weiteren Verlaufs, berücksichtigt werden, z. B.: 1. Erstmanifestation oder erstes/mehrfaches Rezidiv der CDI 2. Laborbefunde, insbesondere Entzündungsparameter 3. Befunde bildgebender Diagnostik, z. B. Wandverdickung im Ultraschallbild 4. Anzunehmende Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Verlaufs: Patientenmerkmale, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines schweren und tödlichen Verlaufs assoziiert sind, wurden durch klinische Studien identifiziert. Hierzu gehören neben höherem Lebensalter z. B. hoher Komorbiditätsindex, Immunschwäche z. B. durch Chemo-/Radiotherapie oder nach Organtransplantation.	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. (TG, S. 3)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten, bei denen CDI auslösende Faktoren, wie z.B. eine Antibiotikatherapie nicht ausgeschaltet werden können, haben ebenfalls einen ungünstigeren Verlauf (2-8). Da sich der Arzt bei der Festlegung der Therapie der CDI neben der aktuellen Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch an bzgl. der Prognose relevanten Parametern orientieren muss, kann Vancomycin (VAN) die indizierte Therapie bei Patienten mit milden behandlungsbedürftigen Symptomen sein. VAN ist daher neben Metronidazol als zweckmäßige Vergleichstherapie für milde Verlaufsformen der CDI zu benennen.	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. […] 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 Abhän-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die klinische Problemstellung bei CDI ist gekennzeichnet durch: 1. Die über die Jahre zunehmende Häufigkeit der Erkrankung und der Anzahl schwerer (ca. 10 %) und tödlicher Verläufe (9). 2. Dem Auftreten eines neuen Typus des CD (Ribotyp 027), der sich durch eine 16-fach, bzw. 23-fach höhere Produktion der beiden CD-Toxine unterscheidet (10). 3. Unzureichende Gesamtheilungsraten unter den am besten wirksamen Therapeutika Metronidazol und Vancomycin, insbesondere aufgrund der hohen Rate von Rückfällen nach initialem Ansprechen auf die Therapie. 60 % der Patienten mit erstem Rückfall entwickeln weitere CDI im Verlauf (11). 4. Anzeichen für mögliche Resistenzentwicklung von CD gegenüber Metronidazol: <16 % Unwirksamkeit der Therapie vor 2003 und >35 % Unwirksamkeit nach 2004 (Kanada) (12). 5. Dem Auftreten von Antibiotikaresistenzen bei anderen Erregern, insbesondere Enterokokken durch Behandlung der CDI mit Vancomycin oder Metronidazol (Vancomycin-resistente Enterokokken, VRE). VRE stellen ein erhebliches Gefährdungspotenzial durch nosokomiale Übertragung und Erkrankung dar.	gigkeit vom Schweregrad werden Metronidazol oder bei schweren bzw. rekurrenten Verläufen Vancomycin bevorzugt empfohlen. (TG, S. 4)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung: Die für schwere CDI-Fälle und rekurrente Infektionen etablierte orale Therapie mit Vancomycin (VAN) ist wegen der häufigen und nicht selten therapierefraktären Rezidive unbefriedigend. VAN schädigt wegen seiner breitbandigen Wirkung auch die Normalflora des Dickdarms. Es kommt zur Selektion von VRE, die als nosokomiale Erreger Patienten gefährden und schädigen. VAN ist unwirksam gegen Sporen von CD, was Rezidive begünstigt. Insbesondere für Patienten mit Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf, z. B. aufgrund der Notwendigkeit der Fortführung der CDI auslösenden Antibiotikatherapie, könnte ein Präparat mit geringerer Beeinträchtigung der Normalflora des Darmes gegenüber VAN Vorteile haben. Vor diesem Hintergrund hat das in den USA seit Mai 2011 zugelassene Fidaxomicin (FID) wichtige Eigenschaften, die als Voraussetzung für eine überlegene klinische Wirksamkeit im Vergleich zu VAN angesehen werden: 1. FID verhindert die Sporenbildung von CD. 2. FID hemmt die Produktion der CD-Toxine. 3. FID wirkt schmalbandig, d. h. schädigt die natürliche Darmflora kaum. Zudem könnte FID als Vertreter einer neuen Klasse von Antibiotika für VAN-Therapieversager die bisher fehlende therapeutische Option darstellen und ggf. auch das Risiko der VRE reduzieren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, Seite 3	**<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>** Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: 1) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDI: Metronidazol 2) bei schweren Krankheitsverläufen von CDI: Vancomycin 3) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI: Vancomycin. Die Kategorisierung einer CDI als milden oder schweren Krankheitsverlauf ist retrospektiv möglich, auch wenn es keinen allgemein akzeptierten Konsens bezüglich der Abgrenzung gibt, wie auch das IQWiG konstatiert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gibt es keine Kriterien, die es erlauben, sicher zu beurteilen, ob eine CDI einen leichten oder einen schweren Verlauf nehmen wird. CDI mit schwerem Verlauf sind initial nicht durch charakteristische Symptome oder Befunde von leichten Erkrankungsverläufen zu unterscheiden. Wohl aber sind Risikofaktoren bekannt, die bei einer CDI mit einem ungünstigen Verlauf und Ergebnis assoziiert sind: Höheres Alter, Immunsuppression, Komorbidität, Begleitmedikation und insbesondere die Notwendigkeit der Fortführung	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der auslösenden Antibiotikatherapie sind derartige Faktoren. Diese Risikofaktoren müssen daher bei der Entscheidung über die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums genauso berücksichtigt werden wie Symptome und Laborbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Da es schwierig bis unmöglich ist, durch die Analyse der Risikofaktoren initial bereits den Verlauf vorherzusagen, wird auch bei klinisch „mildem Symptombild“ bei Patienten mit ausgeprägten Risikofaktoren für einen ungünstigen Ausgang daher VAN als das Arzneimittel mit der höchsten Erfolgswahrscheinlichkeit zu wählen sein. **Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei (zum Zeitpunkt der Diagnose und Indikationsstellung) „milder Erkrankung“ ist daher Metronidazol *oder* Vancomyin.** Dies hat zur Konsequenz, dass das IQWiG die nur „ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation“ in seiner Analyse berücksichtigen muss, anstatt sich – wie erfolgt – auf die Ergebnisse der Patienten mit (zum Diagnosezeitpunkt) schwerer oder erstmalig rekurrenter Erkrankung zu beschränken. Die AkdÄ hält es daher für gerechtfertigt und erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie für milde Verläufe der CDI um VAN zu ergänzen und die vom IQWiG aufgrund der Festlegung auf Metronidazol als Vergleichstherapie bei mildem Verlauf ausgeschlossenen Daten bei der Auswertung zu berücksichtigen. Dies hat wesentliche Bedeutung für das Ergebnis.	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. (TG, S. 4) 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Auswahl von VAN als zweckmäßige Vergleichstherapie für rekurrente Krankheitsverläufe ist zuzustimmen. Sie beruht allerdings auf Studien, welche nicht nur Patienten mit der ersten rekurrenten CDI, sondern auch mehrfach rekurrenter CDI eingeschlossen haben. 60 % der Patienten mit erstem Rückfall entwickeln weitere CDI im Verlauf (11). Zwei prospektive, allerdings nicht randomisierte Studien deuten darauf hin, dass eine Verlängerung der Behandlungsdauer mit VAN die Häufigkeit eines Rückfalls im Vergleich zur zehntägigen Therapie reduziert, so dass es möglich ist, dass das untersuchte VAN-Therapieregime nicht das Potenzial der Behandlung rekurrenter CDI mit VAN zeigt (13;14). Der Ansatz des Mikrobiom-Transfers, für den in einer prospektiv randomisierten Studie Überlegenheit gegenüber VAN bzgl. der Gesamtheilung gezeigt wurde, ist bisher weder ausreichend standardisiert noch durch weitere Studien ausreichend abgesichert (15).	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. (TG, S. 5)
IQWiG Dossierbewertung Seite 10, Absatz 2,3 Seite 34, Absatz 1,2	**Klassifikation der Schweregrade:** Das IQWiG bemängelt die von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ESCMID)-Definition von schwerer CDI abweichende Definition schwerer Verläufe der CDI in den Zulassungsstudien. Bis heute gibt es für CDI keine international akzeptierte Einteilung nach	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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schweregraden. Daher hat das europäische Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der Beratung im Juni 2006 nicht die Empfehlung ausgesprochen, für die Subpopulation der schweren bzw. rezidivierenden CDI eigene Endpunkte zu definieren und die unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse effects,TEAE) separat auszuwerten. Erst nach Beginn der beiden Studien (2006 bzw. 2007) hat die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases im Jahr 2009 eine Einteilung nach Schweregraden veröffentlicht. Diese ist, wie das IQWiG auf S. 34, Abs.1 richtig ausführt, nur unvollständig nachträglich berücksichtigt worden. Die AkdÄ schließt sich der Feststellung des IQWiG an, dass „insgesamt kein Standard für die Einteilung der Schweregrade der CDI existiert“ und „beide Versionen als gleichwertig für die Dossierbewertung akzeptiert werden“.	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. (TG, S. 3f.)
IQWiG Dossierbewertung Seite 18, Absatz 5	**Gesamtheilung nach Subgruppen:** Das IQWiG zeigt, dass sowohl für die Untergruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf als auch für die Patienten mit erstem Rezidiv der CDI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen VAN und FID gezeigt werden konnte. Numerisch lag jedoch ein Effektschätzer zugunsten von FID vor. Nach eigenen Berechnungen kam das IQWiG zur Schlussfolgerung:	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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„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 rekurrentem Krankheitsverlauf.“ Dieser Zusatznutzen wird allerdings als nicht quantifizierbar bewertet, da diese Bewertung maßgeblich auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studien und damit auch zum großen Teil auf Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf beruht und eine Auswertung der relevanten Teilpopulationen aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist. Die AkdÄ unterstützt die Forderung des IQWiG, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Daten für die Teilpopulationen zur Auswertung zur Verfügung stellt. Die AkdÄ merkt an, dass die Schlussfolgerung des IQWiG nur unter der Voraussetzung korrekt ist, das Metronidazol die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie bei mildem therapiebedürftigem Verlauf der CDI ist. Dem widerspricht die AkdÄ, wie oben dargestellt: VAN ist ebenfalls bei zum Diagnosezeitpunkt milder CDI als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen, so dass die Gesamtpopulation bei der Auswertung zu berücksichtigen ist.	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Gesamtheilung 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 Nut-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zenbewertung nicht zu beurteilen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion sowie für Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. (TG, S. 5) 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 Einzelstudienebene, 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S. 8)
IQWiG Dossierbewertung Seite 22, Absatz 4	**Nebenwirkungen:** Das IQWiG weist darauf hin, dass sowohl für die Untergruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf als auch für die Patienten mit erstem Rezidiv der CDI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen VAN und FID gezeigt werden konnte. Das IQWiG postuliert aber: „Insgesamt lässt sich ein größerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht ausschließen, da schwerwiegende uner-	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 Krank-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation numerisch häufiger waren und entsprechende Auswertungen der relevanten Teilpopulationen mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen im Dossier des pU fehlen.“ Der Hinweis des IQWiG, dass immerhin einige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (severe adverse events, SAE) im FID-Arm der Studien beobachtet wurden und deshalb schwere Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen aufwiegen, nicht ausgeschlossen werden können, muss genauer betrachtet werden. In beiden Studien bestand in den FID- und VAN-Armen bezüglich der Häufigkeit von SAE kein signifikanter Unterschied. Mit den Studienmedikamenten in Zusammenhang gebrachte Todesfälle kamen nicht vor. FID-Patienten zeigten etwas häufiger Leukopenien und Elektrolytstörungen, was jedoch jeweils auf Grunderkrankungen zurückgeführt werden konnte (vgl. CHMP Assessment, Seiten 67 f.). Es sind deshalb keine SAE aufgetreten, für die ein Zusammenhang mit FID vermutet wird oder die auf ernste Nebenwirkungen hindeuten würden. Die Hypothese des IQWiG, wonach die relevante Subpopulation ein davon abweichendes Risikoprofil haben könnte, beruht auf der Annahme, Patienten mit schweren bzw. rezidivierenden Darminfektionen hätten ein höheres Risiko für die Nebenwirkungen von FID, jedoch nicht für die Nebenwirkungen von VAN. Diese Spekulation ist bei der Subpopulation der rezidivierenden Verläu-	heitsverläufen 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. (TG, S.9)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fe nicht plausibel, da Rezidive nicht notwendigerweise mit schweren oder protrahierten Entzündungen einhergehen. Bezüglich der Subpopulation der schweren Verläufe hat sich das CHMP mit dem Problem bereits bei der Zulassung befasst (siehe oben). Die zu erwartenden höheren Plasmakonzentrationen wurden als toxikologisch unbedenklich eingestuft. Bezüglich der Pharmakovigilanz (Risk Management Plan) wurden u. a. Auflagen für Patienten mit Leber- bzw. Niereninsuffizienz gemacht, jedoch nicht für die Subpopulation der schweren bzw. rezidivierenden Verläufe. Zu berücksichtigen ist, dass in beiden Studien nur wenige sehr schwere CDI-Verläufe eingeschlossen wurden. Nur 8 Patienten hatten PMC (5 im FID- und 3 im VAN-Arm), kein Patient musste auf der Intensivstation behandelt werden. Eine Auswertung der Subpopulation dürfte an der relativ geringen Zahl schwerer Erkrankungen und der Seltenheit der SAE scheitern. Sinnvoll wäre es deshalb, die Subpopulation der "schweren Verläufe" im Rahmen der Pharmakovigilanz speziell zu beobachten, um diesbezüglich die Datenlage zu verbessern. Die AkdÄ widerspricht der Interpretation der SAE-Daten durch das IQWiG und sieht keine Hinweise auf eine höhere SAE-Rate für FID im Vergleich zu VAN.	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. […]Für Patienten mit fulminanter Clostridium-difficile-Infektion und mehrfach rekurrenten Krankheitsverläufen liegen keine Studiendaten vor. (TG, S. 10) 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 entzündli-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		cher Darmerkrankung. (TG, S. 5)
IQWiG Dossierbewertung Seite 22, letzter Absatz	**Nebenwirkungen nach Subgruppen:** „Ein statistisch nicht signifikanter Interaktionstest zu α = 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.“ Der pU legte im Modul 4 des Dossiers Interaktionstests vor, die einen Einfluss der relevanten Subpopulation auf die Endpunkte zu Nebenwirkungen nach seiner Meinung ausschließen sollten, weil die p-Werte jeweils über 0,2 lagen. Dem ist nach Auffassung des IQWiG jedoch nicht zu folgen, weil eine Bewertung alleine auf Basis der p-Werte nicht ausreichend sei und der pU die Ergebnisse zu TEAE der relevanten Subpopulation nicht vorgelegt habe. Die AkdÄ unterstützt die Forderung des IQWiG, dass alle Ergebnisse zu TEAE der relevanten Subpopulation vorzulegen sind. Es ist richtig, dass die für Meta-Analysen üblichen Heterogenitätstests (Interaktionstest, wobei bei p>0,2 von hinreichend vergleichbaren Grundgesamtheiten auszugehen ist) die Äquivalenz von Effekten nicht sicher beweisen können. Im vorliegenden Fall sind die p-Werte >0,2 ein deutlicher Hinweis da-	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. (TG, S. 5) 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 Popula-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rauf, dass von den in der Gesamtpopulation beobachteten TEAE auf die Subpopulation der schweren und rezidivierenden Verläufe geschlossen werden kann, wie es der pU offenbar getan hat. Zu diesem Ergebnis kommen auch andere unabhängige Analysen: 1. Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) stellt in seiner Evidence Summary fest: „There were no significant differences between VAN and FID with regard to the number of adverse events.“ 2. Das Scottish Medicines Consortium (SMG) stellt fest: “…treatment related adverse events were reported in 11 % of all patients with no significant difference in frequency between the FID and VAN groups.” 3. Das All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) stellt in ihrem Advice No. 3712 fest “...the incidence of serious adverse events in both studies was similar in the two treatment groups.” Die AkdÄ widerspricht daher der Feststellung des IQWiG, dass ein Risiko häufigerer schwerer Nebenwirkungen unter FID im Vergleich zu VAN anzunehmen sei. Insbesondere widerspricht die AkdÄ der Aufrechnung des hypothetischen Risikos gegenüber dem belegten patientenrelevanten Zusatznutzen.	tionen 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. (TG, S. 9)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung Seite 40, letzter Absatz	Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass der Zusatznutzen von FID nur unter Berücksichtigung von Heilung und Rückfall beurteilt werden kann („Gesamtheilung“). Das IQWiG bemängelt, dass die Auswertung bzgl. Rückfall „nur auf Basis der als geheilt eingestuften Patienten durchgeführt“ wurde. Da dies das ITT-Prinzip verletze, seien die Ergebnisse nicht interpretierbar. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung nicht zu: Da ein Rückfall nur nach erfolgreicher Therapie eintreten kann, ist es adäquat, die Auswertung bzgl. „Rückfall“ auf Patienten mit Ansprechen auf die Therapie („Heilung“) zu beschränken, um die Patienten zu ermitteln, die den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtheilung“ erreichen. Die vom pU vorgelegten Daten belegen eine Verbesserung der Gesamtheilung durch FID im Vergleich zu VAN als patientenrelevanten Zusatznutzen. Einschränkend ist allerdings darauf hinzuweisen, dass: 1. Patienten mit mehrfachem Rezidiv in den Studien ausgeschlossen wurden. 2. Kein Patient mit Rezidiv der CDI eine Therapie der vorausgehenden CDI mit FID erhalten hat.l 3. Patienten mit lebensbedrohlichem Krankheitsbild bei Diagnosestellung (fulminante CDI) ausgeschlossen wurden.	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 erfüllten:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) in der Vorgeschichte ausgeschlossen wurden. 5. Keine ausreichenden Daten zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion vorliegen. 6. Patienten unter 16 Jahren ausgeschlossen wurden. Die Daten zu FID zeigen zudem, dass bei Infektion mit dem NAP1/BI/027 Stamm des CD im Vergleich zu VAN keine Verbesserung der Gesamtheilung durch FID erreicht wurde (HR 1,05) (16).	- 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		relevanten Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin (dies trifft sowohl für die Betrachtung auf Einzelstudienebene, 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden. (TG, S. 8) 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. (TG, S. 5) Eingeschlossen wurden Patienten ab 16 Jahren mit Clostridium-difficile-Infektion. […] 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). (TG, S. 6f.) Eine Differenzierung der krankheitsauslösenden CD-Stämme war nicht Bestandteil der Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von Fidaxomicin.
IQWiG Dossierbewertung Seite 31, Zeile 11–13 Seite 41, Absatz 2	Das IQWiG lehnt den vom pU betrachteten Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ als nicht nachvollziehbar ab und begründet dies damit, dass das alleinige Messen des Besiedlung der Patienten mit einem Keim nicht die Kriterien für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllt. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung nicht zu: 1. VRE haben eine zunehmende Bedeutung für nosokomiale Infektionen in Deutschland (17). 2. Die Besiedlung mit VRE beinhaltet ein erhebliches Risiko für das Auftreten einer systemischen Infektion, welches in einer diesbezüglichen Studie mit 4 % für den untersuchten Zeitraum gefunden wurde (18). 3. Patienten mit VRE-Septikämie haben ein hohes Mortalitätsrisiko, welches durch antibiotische Therapie nur unzureichend beeinflusst wird (19). Die Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von VRE ist damit eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Wie in Tabelle 4-63 des Modul 4A des Dossier des pU dargestellt wird,	Der G-BA teilt die Auffassung des IQWiG, nach der das alleinige Messen der Besiedlung der Patienten mit einem Keim nicht die Kriterien für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllt. Dafür wäre eine direkte Erhebung der möglichen Folgekomplikationen, zum Beispiel des Auftretens von durch Enterokokken verursachten Infektionen, erforderlich gewesen. Aus diesem Grund wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer erhobene Endpunkt VRE nicht als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	reduziert FID signifikant der Risiko des Auftretens VRE (p<0,0001; Effektschätzer 0,2 [95 % Konfidenzintervall 0,09; 0,44]). Die Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit der Besiedlung mit VRE unter Therapie mit FID im Vergleich zu VAN stellt damit einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar.	
IQWiG Dossierbewertung, Seite 26	**<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Der Zusatznutzen von FID für schwere und (insbesondere) rezidivierende Verläufe ist in der Fachliteratur unumstritten und wird auch vom IQWiG grundsätzlich nicht angezweifelt. Auch die Äquivalenz der Nebenwirkungen von FID und VAN wird für die Gesamtpopulation der CDI-Patienten nicht bezweifelt. Das IQWiG kommt aber zu dem Ergebnis, für FID sei kein Zusatznutzen belegt, da es sich für seine Beurteilung ausschließlich auf die Gruppe der schweren bzw. rezidivierenden CDI, die etwa 37 % bzw. 53 % der Studienteilnehmer der beiden vom pU vorgelegten Studien entspricht, bezieht. Hierzu stellt das IQWiG eigene statistische Berechnungen an. Das IQWiG bestätigt zunächst anhand seiner eigenen Berechnungen den therapeutischen Zusatznutzen, wobei dieser jedoch „höchstens beträchtlich“ sei. Auch wird bestätigt, dass bezüglich der unerwünschten Ereignisse (TEAE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen FID und VAN besteht.	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 therapierelevanten Nutzens. Dies gilt, auch im Hinblick auf die genannten Hochrisikopatienten, insbesondere hin-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da aber für die Subpopulation der schweren bzw. rezidivierenden CDI keine differenzierten Zahlen bezüglich der TEAE vorgelegt wurden und weil es in den Studien vereinzelt auch zu SAE gekommen sei, könne das IQWiG aber nicht ausschließen, dass bei der relevanten Subpopulation die Risiken und Nebenwirkungen größer sind und den festgestellten Zusatznutzen überwiegen. In der Summe sei deshalb ein Zusatznutzen nicht belegt. Die AkdÄ widerspricht dieser Schlussfolgerung: Der unbestritten vorhandene Zusatznutzen kann nicht durch Subtraktion eines hypothetischen Restrisikos auf null gerechnet werden.	sichtlich 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.) 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. (TG, S.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		9)
	<u>Fazit</u> (1) Die AkdÄ betont, dass die Einteilung in milde und schwere Verlaufsformen der CDI nur retrospektiv möglich ist, da der Verlauf im Einzelfall bei milden Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vorhersehbar ist. Da sich bei zum Diagnosezeitpunkt milder Symptomatik die Entscheidung zur Auswahl des Antibiotikums an dem Risiko für einen ungünstigen Verlauf orientieren muss, ist es notwendig, neben Metronidazol auch Vancomycin als zweckmäßige Vergleichstherapie für milde therapiebedürftige CDI zu benennen. (2) Die in der Analyse des IQWiG nur ergänzend dargestellten, aber nicht berücksichtigten Ergebnisse zur Gesamtpopulation sind daher zu berücksichtigen und die Ergebnisse der Analyse entsprechend zu korrigieren. (3) Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens von FID nicht an: Die signifikant verbesserte Gesamtheilungsrate der CDI bei vergleichbarer Verträglichkeit weist auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen von FID für	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. (TG, S. 4) Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichs-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppen der behandelten Patienten hin. (4) Vorliegende Daten zeigen einen signifikanten patientenrelevanten Zusatznutzen für: • Patienten mit erstmaliger CDI bzgl. der Gesamtheilung • Patienten mit Notwendigkeit der Fortführung der CDI auslösenden Antibiotikatherapie bzgl. der Gesamtheilung • Patienten mit schwerem Verlauf der CDI • Patienten mit erstem Rezidiv der CDI. **Der Zusatznutzen für diese Patienten wird als "beträchtlich" gem. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-Nutzen-V eingestuft.** (5) Für folgende wichtige Patientengruppen gibt es bisher keine oder zumindest keine ausreichenden Daten um den patientenrelevanten Nutzen zu beurteilen: • Patienten mit mehr als dem ersten Rezidiv der CDI • Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion • Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion • Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung • Patienten mit fulminanter (lebensbedrohlicher) CDI. Weitere Untersuchungen sind notwendig und sollten gefordert werden:	therapie 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 zusammengefass-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• zur Resistenzentwicklung von CD unter wiederholter Therapie mit FID • zur Gesamtheilung und Verträglichkeit für FID bei Patienten mit mehrfachen CDI Rezidiven • zur Gesamtheilung und Verträglichkeit für FID bei Patienten mit fulminanter CDI • zur Gesamtheilung und Verträglichkeit für FID bei Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz • zu SAE in Subpopulationen mit schweren bzw. rezidivierenden Verläufen. **Sonderaspekte bei der Bewertung von Antibiotika:** Die AkdÄ weist darauf hin, die Bedeutung und der Nutzen eines Antibiotikums sich nicht nur durch den Zusatznutzen für den einzelnen Patienten im Vergleich mit der Standardtherapie ergibt, sondern auch patientenübergreifende Aspekte der Resistenzentwicklung und der Verfügbarkeit effektiver Behandlungsoptionen bei Therapieversagen bzw. Allergie gegen das Standardtherapeutikum zu berücksichtigen sind. Die Verfügbarkeit eines im Vergleich zur bisherigen bestmöglichen Therapie der CDI mit VAN gleichermaßen wirksamen und verträglichen Antibiotikums einer neuen Klasse ist vor dem Hintergrund der hohen Rate von Therapieversagern unter Standardtherapie und der beobach-	ten 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 Gesamtheilung 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). (TG, S. 5) 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	teten Resistenzentwicklung gegen VAN, insbesondere bei den Enterokokken, eine wichtige Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten. **Diesbezüglich ist FID ein beträchtlicher Zusatznutzen zu attestieren.**	zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin vor. (TG, S. 6) 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. (TG, S. 5) 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. […]Für Patienten mit fulminanter Clostridium-difficile-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Infektion und mehrfach rekurrenten Krankheitsverläufen liegen keine Studiendaten vor. (TG, S. 11) 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)

Literaturverzeichnis

(1) Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. J Crohns Colitis 2010 June;4(2):194-8.

(2) Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, Zadvornova Y, Dye A, McGinley EL et al. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. Am J Gastroenterol 2010 January;105(1):106-13.

(3) Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S et al. Clostridium difficile colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. Transplantation 2012 May 27;93(10):1051-7.

(4) Girotra M, Kumar V, Khan JM, Damisse P, Abraham RR, Aggarwal V et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with Clostridium difficile infection. Saudi J Gastroenterol 2012 March;18(2):133-9.

(5) Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease. Emerg Infect Dis 2009 March;15(3):415-22.

(6) Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E et al. Analysis of 30-day mortality for clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. Chest 2007 August;132(2):418-24.

(7) Len O, Rodriguez-Pardo D, Gavalda J, Aguado JM, Blanes M, Borrell N et al. Outcome of Clostridium difficile-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. Transpl Int 2012 December;25(12):1275-81.

(8) Rodriguez-Pardo D, Almirante B, Bartolome RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F et al. Epidemiology of Clostridium difficile Infection and Risk Factors for Unfavorable Clinical Outcomes: Results of a Hospital-Based Study in Barcelona, Spain. J Clin Microbiol 2013 May;51(5):1465-73.

(9) Lyytikainen O, Turunen H, Sund R, Rasinpera M, Kononen E, Ruutu P et al. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996-2004. Emerg Infect Dis 2009 May;15(5):761-5.

(10) Pepin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of Clostridium difficile-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. Am J Gastroenterol 2007 December;102(12):2781-8.

(11) Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997 March;24(3):324-33.

(12) Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K et al. Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005 June 1;40(11):1591-7.

(13) McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2002 July;97(7):1769-75.

(14) Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1985 November;80(11):867-8.

(15) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013 January 31;368(5):407-15.

(16) 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 April;12(4):281-9.

(17) Simon A, Christiansen B. [Adaptation and development of German recommendations on the prevention and control of nosocomial infections due to multiresistant pathogens]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012 November;55(11-12):1427-31.

(18) Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. Infect Control Hosp Epidemiol 2008 May;29(5):404-9.

(19) Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. J Infect 2009 March;58(3):182-90.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Datum	<< 06. Mai 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Fidaxomicin - 2013-01-15-D-051 >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Clostridium difficile ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium welches – meist in geringer Zahl - als Kommensale in der natürlichen Darmflora des Menschen nachgewiesen werden kann. Dieser Kommensale kann unter bestimmten Umständen durch die Wirkung spezifischer Exotoxine eine große Bandbreite von gastrointestinalen Erkrankungen verursachen. C. difficile ist dabei der häufigste Erreger der nosokomial erworbenen Diarhoe, C.-difficile–Infektionen (CDI) sind jedoch auch für ambulant erworbene Durchfallserkrankungen verantwortlich. Das Spektrum der C.-difficile-assoziierten Diarrhoe (CDAD) reicht von passageren, selbstlimitierenden Diarrhoe über schwere, rezidivierende Infektionen bis hin zur pseudomembranösen Kolititis mit Ausbildung eines toxischen Megakolons oder septischen Zuständen. Rezidive der CDI sind nicht selten (ca. 20-25%) und treten insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit weiter bestehender Antibiose, bei chronischen gastrointestinalen Krankheiten sowie schweren Grund- bzw. Begleiterkrankungen auf. In den letzten Jahren hat die Inzidenz der CDAD zugenommen; so ist z. B. die Inzidenz der CDAD bei hospitalisierten Patienten zwischen 2006 und 2011 um den Faktor 8 gestiegen (1). Schwere Verläufe werden immer häufiger beobachtet; die Letalität der CDAD beträgt generell 1-2%, steigt jedoch bei diesen auf 6-30% an (2). So hat sich in Nordamerika die Mortalitätsrate bei der CDAD von 5,7 pro 1 Million Einwohner im Jahr 1999 auf 23,4 im Jahr 2004 erhöht (3). Hochgerechnet für Deutschland be-	

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutet dieses, dass pro Jahr mindestens 2000 Menschen an den Folgen der CDAD direkt oder indirekt versterben. Damit ist die Mortalität der CDAD höher als die aller anderen gastrointestinalen Infektionen. CDAD-Patienten verbleiben wahrscheinlich bis zu 3 Wochen länger im Krankenhaus als Patienten ohne CDAD. Die Kosten die mit der Betreuung CDAD Erkrankter verknüpft sind, betragen bis zu bis zu 3 Milliarden Euro/Jahr (4).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	Trotz der großen Häufigkeit der CDAD gibt es relativ wenige Therapiestudien. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 zeigt keinen Unterschied im klinischen Ansprechen auf Metronidazol, Bacitracin, Fusidinsäure oder Vancomycin (5). Aus Kostengründen (Tagestherapiekosten für Metronidazol circa 2,50 €, für Vancomycin circa 75 €) insbesondere aber auch um die Ausbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken nicht zu begünstigen, ist Metronidazol als Standardtherapie für die leichte CDAD etabliert. Für Patienten mit Risikofaktoren, mit schwerer oder komplizierter CDAD wird in internationalen Leitlinien Vancomycin empfohlen (6). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat nun bei einer Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft, ob Fidaxomicin gegenüber der Therapie mit Vancomycin einen Zusatznutzen bietet. Die Nutzenbewertung basiert auf der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen Metronidazol sowie bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen Vancomycin die adäquate Vergleichstherapie ist (siehe Seite 3 der Dossierbewertung A13-05). Unberücksichtigt bleibt dabei, dass es erstens keine verbindliche Definition gibt, was überhaupt eine „milde“ CDI ist. Auch wird die alleinige Betrachtung der gastrointestinalen Symptomatik zur	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. (TG, S. 3f.)

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Definition der Erkrankungsschwere (z. B. nur 3-4 Stuhlentleerungen pro Tag) dem Gesamtproblem nicht gerecht, wenn z. B. ein ältere Patient, ein Patient mit Komorbiditäten oder ein Patient, bei dem die Antibiotikatherapie nicht abgesetzt werden kann, behandelt werden muss. Zweitens ist die Zulassung für Vancomycin zur Therapie der CDI nicht eingeschränkt, so dass dieses auch zur Therapie bei Erkrankungen mit einer „milden“ intestinalen Symptomatik eingesetzt wird. Vor diesem Hintergrund bleibt es höchst fraglich, ob bei der Nutzenbewertung von Fidaxomicin in der Gänze die postulierten Voraussetzungen adäquat sind.	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. (TG, S. 4)

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	Insgesamt stellt die Dossierbewertung fest, dass aus den vorgelegten Daten für Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI ein Zusatznutzen abzuleiten ist (siehe Seite 25 der Dossierbewertung A13-05). Da diese Patienten aber Subgruppen der gesamten Studienpopulation darstellen, ist vor dem Hintergrund der Übertragung des Gesamtergebnisses auf die Subgruppen dieser höchstens beträchtlich. Da vom pharmazeutischen Unternehmen keine Daten zum Komplex „Nebenwirkungen“ vorgelegt wurden, ist nicht auszuschließen, dass potentielle schwere unerwünschte Nebenwirkungen bei Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen diese nachgewiesene Überlegenheit von Fidaxomicin ausgleichen, so dass insgesamt ein Zusatznutzen nicht zweifelsfrei belegt werden kann.	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 Gesamtheilung 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). (TG, S. 5) 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. (TG, S. 5)

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Einschätzung des IQWiGs, dass der höhere Nutzen von Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI mit potentiellen Nebenwirkungen abgeglichen werden muss, ist grundsätzlich richtig. Kritisiert wird durch das IQWiG, dass Sicherheitsdaten für die Teilpopulationen der Studienpatienten nicht getrennt ausgewertet wurden. Es sei somit nicht auszuschließen, dass bei schweren Krankheitsverläufen oder bei Patienten mit Rückfällen bei einer Behandlung mit Fidaxomicin häufiger schwere Nebenwirkungen auftreten als bei einer Behandlung mit Vancomycin. Diese Interpretation ist höchst spekulativ und weder durch präklinische noch durch klinische Daten zu untermauern. Fidaxomicin wirkt bakterizid und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase, es verfügt über ein enges Wirkungsspektrum, so dass die kommensale intestinale Flora weitgehend erhalten bleibt. Fidaxomicin wird praktisch nicht intestinal resorbiert, so dass es zur Behandlung systemischer Infektionen nicht angewendet werden kann; systemische Nebenwirkungen somit aber auch hoch unwahrscheinlich sind. Über diesen theoretischen Überlegungen hinaus, zeigt die Zusammenfassung von präklinischen und klinischen Studien (Phase I, IIa und III), dass Fidaxomicin insgesamt gut verträglich ist und ein Sicherheitsprofil hat, dass dem von Vancomycin vergleichbar ist. Insbesondere gibt es keine Unterschiede in der Rate von Todesfällen oder schweren Nebenwirkungen zwischen diesen beiden Substanzen (7). In der Studie von Cornely und Mitarbeitern (8) wurden bei 11,7% der mit Fidaxomicin bzw. 13,8% der	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 über-

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Vancomycin behandelten Patienten behandlungsbezogene Nebenwirkungen beobachtet; der Anteil der Patienten, bei denen die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste, war mit 6,1%, bzw. 6,2% in beiden Gruppen gleich.	wiegend mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin vergleichbar eingestuft und führen daher in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. (TG, S. 9)
	Der IQWiG-Einschätzung eines insgesamt fehlenden Zusatznutzens bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter Infektion muss deutlich widersprochen werden. So wurden bereits 2012 aus den Zulassungsstudien zu Fidaxomicin von Cornely und Mitarbeitern auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Daten zu Patienten mit onkologischer Grunderkrankung und CDI vorgestellt. In der Gruppe der Patienten mit CDI (n=183) führte die Behandlung mit Fidaxomicin zu einem signifikant höherer Heilungsrate (97,3%) als die Behandlung mit Vancomycin (87,5%). Auch die Rezidivraten waren unter Fidaxomicin signifikant niedriger (14,1% vs. 30,0%), so dass die Gesamtheilung, der auch vom IQWiG anerkannte patientenrelevante Endpunkt, mit Fidaxomicin in 83,6% im Vergleich zu 61,3% erreicht werden konnte. Die NNT beträgt für dieses Patientenkollektiv somit knapp 1: 5 und ist für eine Erkrankung mit signifikanter Mortalität somit hoch relevant. Unzweifelhaft wird ein höheres Lebensalter als ein Risikofaktor für eine schwer verlaufende CDI, ggf. sogar letal verlaufende CDI verstanden. Louie und Mitarbeiter zeigen, dass in der Gruppe der Patienten mit CDI, die älter als 40 Jahre sind, mit jeder Altersdekade eine 17% niedriger Heilungsrate, eine 17% höhere Rezidivrate und eine 13% nied-	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 an-

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rige Gesamtheilungsrate auftritt. Bei den 41-50jährigen, den 51-60-jährigen, und den 71-80jährigen Patienten ist Fidaxomicin bzgl. Rezidivrate und Gesamtheilung signifikant Vancomycin überlegen (9). Auch für die Gruppe von Patienten mit CDI, bei denen die Antibiose aufgrund der Grunderkrankung nicht abgesetzt werden kann, ergibt sich bereits einzeln aus den beiden Zulassungsstudien sowie der Zusammenfassung der Studien ein signifikanter Rezidive unter Fidaxomicin signifikant seltener (0,66 [0,48; 0,91] p = 0,01); ein Vorteil der gerade bei schwerer kranken Patienten von hoher Relevanz ist.	schließenden Nachbeobachtungsphase von 28 +/- 2 Tagen berücksichtigt. […]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 Einzelstudienebene, 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

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S.8)
41	Ebenso muss der Einschätzung des IQWiG, dass die Besiedlung des Patienten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) kein Patienten relevanter Endpunkt sei, (siehe Seite 41 der Dossierbewertung A13-05) eindringlich widersprochen werden. Ohne Zweifel ist die Kolonization mit Vancomycin-resistenten Enterokokken ein Risikofaktor für nosokominale Infektionen, insbesondere für die sogenannten „Blutstrom-Infektionen (10). Mittlerweile sind VRE mit rund 12 % Häufigkeit die drittwichtigste Bakteriengattung, die nosokomiale Infektionen in deutschen Krankenhäusern verursacht (RKI, Epidemiologisches Bulletin, Nr. 44, 2010). Prospektive Studien belegen zweifelsfrei, dass das Akquirieren eines VRE zu einem verkürzten Überleben der Betroffenen führt (11). Die Verfügbarkeit von Fidaxomicin als Vertreter einer neuen Antibiotikaklasse, die eine Alternative zu Vancomycin darstellt, ist somit auch unter krankenhaushygienischen und infektionspräventiven Aspekten unverzichtbar.	

Stellungnehmer: DGVS, Professor Andreas Stallmach, Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend fordert die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) den gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) auf, die Einschätzung des IQWiGs abzulehnen, dass für Fidaxomicin bei Patienten mit schweren oder rekurrenten C.-difficile Infektionen kein beträchtlicher Zusatznutzen vorhanden ist.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fidaxomicin wie folgt bewertet: […] 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. (TG, S. 5f.)

Literaturverzeichnis

1. Di Bella S, Musso M, Cataldo M, Meledandri M, Bordi E, Capozzi D et al. Clostridium difficile infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011. BMC Infectious Diseases 2013;13(1):146.

2. Bartlett JG. Narrative Review: The New Epidemic of Clostridium difficile Associated Enteric Disease. Annals of Internal Medicine 2006;145(10):758-64.

3. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007;13(9):1417-9.

4. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health Care Costs and Mortality Associated with Nosocomial Diarrhea Due to Clostridium difficile. Clinical Infectious Diseases 2002;34(3):346-53.

5. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane.Database.Syst.Rev 2005(1):CD004610.

6. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol 2013;108(4):478-98.

7. Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S110-S115.

8. 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):281-9.

9. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. J Am Geriatr.Soc. 2013;61(2):222-30.

10. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29(5):404-9.

11. Hautemaniere A, Hunter PR, Diguio N, Albuisson E, Hartemann P. A prospective study of the impact of colonization following hospital admission by glycopeptide-resistant Enterococci on mortality during a hospital outbreak. Am J Infect Control 2009;37(9):746-52.

5.4 Stellungnahme der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Datum	<< 6.Mai 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Fidaxomicin/Diflicir >>
Stellungnahme von	<< Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor dem Hintergrund der zahlreichen Fragen und Kommentare, die uns in der letzten Zeit zum Thema *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) erreicht haben, möchten wir eine kurze allgemeine Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Fidaxomicin abgeben. Auf eine umfangreiche wissenschaftliche Darstellung haben wir bewusst verzichtet, da einerseits die meisten Aspekte bereits bekannt sein dürften und andererseits nicht genügend Zeit hierfür zur Verfügung stand. Die PEG begrüßt die Einführung von Fidaxomicin, das aufgrund des Wirkmechanismus und der fehlenden Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika nicht nur als „neu“, sondern als „neuartig“ angesehen werden kann. Außerdem sind das schmale Wirkspektrum und die bakterizide Wirkung gegen *C. difficile* hervorzuheben. Die Einführung eines neuartigen Antibiotikums stellt per se bereits einen Zusatznutzen dar, weil hiermit der Selektionsdruck, der von den gegenwärtig verwendeten Antibiotika auf die Bakterien aus-	

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geübt wird, reduziert werden kann. Die größten „Kollateralschäden“ werden von den Antibiotika mit einem sehr breiten Wirkspektrum verursacht. Hierzu gehören die Breitspektrum-Penicilline in Kombination mit einem β-Laktamase-Inhibitor sowie die Cephalosporine (vor allem Gruppen 3 und 4) und Fluorchinolone. Deren Anteil am Gesamtverbrauch hat in den letzten Jahren, sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich, erheblich zugenommen. Dabei geht die Zunahme mit stark sinkenden Therapiekosten einher. Es liegt darum die Vermutung nahe, dass sich die Nachfragemenge eines Antibiotikums bei reduzierten Preisen erhöht. Der zunehmend unkritische Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika in den letzten Jahren hat dazu beigetragen, dass die Inzidenz der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) in Deutschland zugenommen hat. Nach den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) stieg die Anzahl der Erkrankungen von CDAD an den vollstationär versorgten Patienten pro 100.000 Entlassungen von 1,3 im Jahr 2000 auf 97,5 im Jahr 2006.[1] Nosokomiale Infektionen	

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
durch *C. difficile* sind in Deutschland inzwischen mehr als doppelt so häufig wie solche, die von MRSA verursacht werden.[2] Dabei ist wegen fehlender standardisierter Diagnostik noch von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Auf der Basis der Ergebnisse der europaweiten ECDIS-Studie wurde die Inzidenz auf 1 von 435 stationären Aufnahmen geschätzt.[3] Ein Anstieg der Inzidenz ist auch im ambulanten Versorgungsbereich wahrscheinlich, wenn man die Entwicklung der ambulanten Fälle in England für eine Bewertung heranzieht. Dort verdoppelte sich der Anteil zwischen 1997/98 und 2009/10 von 7% auf 13%.[4] Ein weiteres Problem stellt die Verbreitung von *C. difficile* bei Bewohnern von Alten- und Altenpflegeheimen dar. Einer Untersuchung in Hessen zufolge ist jeder 20ste Bewohner von Altenpflegeheimen mit *C. difficile* kolonisiert.[5] Wichtigste Risikofaktoren für den Erwerb einer CDI sind hohes Lebensalter (>65 Jahre), chronische Grunderkrankungen, sowie kürzlich erfolgter Einsatz von Antibiotika und kürzlich erfolgte Hospitalisierung. Die möglichen Folgen einer schweren CDI sind bekannt: verlän-	

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gerter Krankenhausaufenthalt, hohe Rezidivrate und Tod. Die möglichen ökonomischen Folgekosten sind immens. Im Jahr 2006 bezifferte eine Expertengruppe von Mitarbeitern des ECDC und der ESCMID Studiengruppe für C. difficile die direkten Kosten für die EU mit ca. 3 Mrd. Euro/Jahr.[6] Dieser Betrag dürfte vor dem Hintergrund des demographischen Wandels mit einem zunehmenden Anteil alter Menschen in den nächsten Jahren weiter steigen. Vor der Einführung von Fidaxomicin standen für die Therapie der CDI primär zwei Antibiotika zur Verfügung, Metronidazol und Vancomycin, wobei Metronidazol keine spezifische Zulassung für die Behandlung der CDI besitzt. Metronidazol wird nach oraler Applikation nahezu vollständig resorbiert und die Ausscheidung erfolgt nur zu einem geringen Teil (ca. 6%) über die Leber.[7] Adäquate Konzentrationen am Ort der *C.-difficile* Replikation, dem Kolon, können somit nicht sicher erzielt werden. Zudem gibt es Hinweise, dass Metronidazol von Enterokokken im Gastrointestinaltrakt metabolisiert wird.[8] Dem gegenüber wird Vancomycin	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

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach oraler Gabe kaum resorbiert.[9] Aus der unterschiedlichen Pharmakokinetik (niedrige Stuhlkonzentrationen von Metronidazol, hohe Stuhlkonzentrationen von Vancomycin) ergeben sich Vorteile zu Gunsten von Vancomycin in der Therapie der CDI, die auch in einigen klinischen Studien beobachtet wurden[10], wobei beide Antibiotika ein Risiko für die Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) darstellen.[11]	der Therapie einer Clostridium-difficile-Infektion sein. In Abhängigkeit vom Schweregrad werden Metronidazol oder bei schweren bzw. rekurrenten Verläufen Vancomycin bevorzugt empfohlen. (TG, S. 4)
Die ESCMID Studiengruppe für *C. difficile* hat daher Metronidazol primär zur Therapie von leichten und Vancomycin primär zur Therapie von schweren Infektionen empfohlen.[10] Nach Applikation beider Medikamente wurden jedoch Rückfallraten von durchschnittlich 25% beobachtet.[10] Fidaxomicin zeigte in den zulassungsrelevanten klinischen Studien geringere Rezidivraten als Vancomycin (14,1% versus 26,0% mit einem 95 %-KI von [– 16,8%; – 6,8 %]).[12] Bei der Nutzenbewertung sollte dieser Vorteil ausreichend gewürdigt werden, auch wenn die Studien nicht primär auf dieses Zielkriterium ausgelegt waren.	In Abhängigkeit vom Schweregrad werden Metronidazol oder bei schweren bzw. rekurrenten Verläufen Vancomycin bevorzugt empfohlen. (TG, S. 4)
Als primäres Einsatzgebiet von Fidaxomicin kommen primär re-	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. (TG, S. 8)

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zidivierende CDI bei Patienten mit schwerer Infektionssymptomatik in Betracht. Dabei scheint der Einsatz vor dem Hintergrund der Folgekosten bereits beim 1. Rezidiv gerechtfertigt. Bei Infektionen mit dem Ribotyp 027 konnte mit Fidaxomicin keine geringere Rezidivrate als mit Vancomycin beobachtet werden. Der wirtschaftliche und effiziente Einsatz von Fidaxomicin kann daher nur auf der Basis einer fundierten mikrobiologischen Diagnostik und prospektiver nationaler Daten erfolgen. Zusammenfassend ergibt sich bei der Beurteilung eines Zusatznutzens für die Therapie schwerer bzw. rezidivierende CDI folgendes Bild: • Bislang war Vancomycin zur Therapie der schweren CDI alternativlos. • Bei Versagen oder Unverträglichkeit der Vancomycin-Therapie ist Fidaxomicin die einzige zugelassene Alternative. • Die im Vergleich zum Vancomycin geringere Rezidivrate nach Fidaxomicin-therapie muss ebenfalls als Zu-	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 therapierelevanten Nutzens. Dies gilt, auch im Hinblick auf die genannten Hochrisikopatienten, insbesondere hinsichtlich einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer lang-

Stellungnehmer: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
satznutzen gewürdigt werden. Alternative nicht zugelassene Therapien wie z.B. die „Fäkale Stuhltransplantation“, die nicht standardisiert, kostenintensiv und potentiell mit Infektionsrisiken behaftet sind, können durch den gezielten Einsatz neuer zugelassener medikamentöser Therapien verhindert werden	fristigen 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Zunehmende Inzidenz in Deutschland. Epidemiol Bull 2008; Nr. 15 (11. August):119.
2. Meyer E, Gastmeier P, Weizel-Kage D, Schwab F. Associations between nosocomial meticillin-resistant Staphylococcus aureus and nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea in 89 German hospitals. J Hosp Infect 2012; 82:181-186.
3. Bauer MP Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kujper EJ; ECDIS Study Group. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011; 377:63-73.
4. Jen MH, Saxena S, Bottle A, Pollok R, Holmes A, Aylin P. Assessment of administrative data for evaluating the shifting acusition of Clostridium difficile infection in England. J Hosp Infect 2012; 80:229-237.
5. Arvand M, Moser V, Schwehn C, Bettge-Weller G, Hensgens MP, Kuijper EJ. High Prevalence of Clostridium difficile colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. PLoS One 2012; 7:e30183.
6. Kuiper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 6):2-18.
7. Fachinformation Flagyl® 400 mg, Stand Dezember 2011.
8. Nagy E, Földes J. Inactivation of metronidazole by Enterococcus faecalis. J Antimicrob Chemother 1991; 27:63-70.
9. Fachinformation VANCOMYCIN ENTEROCAPS® 250 mg, Stand Dezember 2012.
10. 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; 15:1067-1079.
11. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, Johnson JK, Zhan M, McGregor JC, Furuno JP. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci, and clostridium difficile acquisition. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32:481-489.
12. Fachinformation DIFICLIR 200 mg Filmtabletten, Stand Januar 2013.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Datum	<< 06. Mai 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Fidaxomicin - 2013-01-15-D-051 >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Clostridium difficile ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium welches – meist in geringer Zahl - als Kommensale in der natürlichen Darmflora des Menschen nachgewiesen werden kann. Dieser Kommensale kann unter bestimmten Umständen durch die Wirkung spezifischer Exotoxine eine große Bandbreite von gastrointestinalen Erkrankungen verursachen. C. difficile ist dabei der häufigste Erreger der nosokomial erworbenen Diarhoe, C.-difficile–Infektionen (CDI) sind jedoch auch für ambulant erworbene Durchfallserkrankungen verantwortlich. Das Spektrum der C.-difficile-assoziierten Diarrhoe (CDAD) reicht von passageren, selbstlimitierenden Diarrhoe über schwere, rezidivierende Infektionen bis hin zur pseudomembranösen Kolititis mit Ausbildung eines toxischen Megakolons oder septischen Zuständen. Rezidive der CDI sind nicht selten (ca. 20-25%) und treten insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit weiter bestehender Antibiose, bei chronischen gastrointestinalen Krankheiten sowie schweren Grund- bzw. Begleiterkrankungen auf. In den letzten Jahren hat die Inzidenz der CDAD zugenommen; so ist z. B. die Inzidenz der CDAD bei hospitalisierten Patienten zwischen 2006 und 2011 um den Faktor 8 gestiegen (1). Schwere Verläufe werden immer häufiger beobachtet; die Letalität der CDAD beträgt generell 1-2%, steigt jedoch bei diesen auf 6-30% an (2). So hat sich in Nordamerika die Mortalitätsrate bei der CDAD von 5,7 pro 1 Million Einwohner im Jahr 1999 auf 23,4 im Jahr 2004 erhöht (3). Hochgerechnet für Deutschland be-	

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutet dieses, dass pro Jahr mindestens 2000 Menschen an den Folgen der CDAD direkt oder indirekt versterben. Damit ist die Mortalität der CDAD höher als die aller anderen gastrointestinalen Infektionen. CDAD-Patienten verbleiben wahrscheinlich bis zu 3 Wochen länger im Krankenhaus als Patienten ohne CDAD. Die Kosten die mit der Betreuung CDAD Erkrankter verknüpft sind, betragen bis zu bis zu 3 Milliarden Euro/Jahr (4).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	Trotz der großen Häufigkeit der CDAD gibt es relativ wenige Therapiestudien. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 zeigt keinen Unterschied im klinischen Ansprechen auf Metronidazol, Bacitracin, Fusidinsäure oder Vancomycin (5). Aus Kostengründen (Tagestherapiekosten für Metronidazol liegen bei circa 2,50 €, für Vancomycin bei circa 75 €) insbesondere aber auch um die Ausbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken nicht zu begünstigen, ist Metronidazol als Standardtherapie für die leichte CDAD etabliert. Für Patienten mit Risikofaktoren, mit schwerer oder komplizierter CDAD wird in internationalen Leitlinien Vancomycin empfohlen (6). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat nun bei einer Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft, ob Fidaxomicin gegenüber der Therapie mit Vancomycin einen Zusatznutzen bietet. Die Nutzenbewertung basiert auf der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen Metronidazol sowie bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen Vancomycin die adäquate Vergleichstherapie sei (siehe Seite 3 der Dossierbewertung A13-05). Unberücksichtigt bleibt dabei, dass es keine verbindliche Definition gibt, was überhaupt eine „milde“ CDAD ist. Auch wird die	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. (TG, S. 3f.)

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	alleinige Betrachtung der gastrointestinalen Symptomatik zur Definition der Erkrankungsschwere (z. B. nur 3-4 Stuhlentleerungen pro Tag) dem Gesamtproblem nicht gerecht, wenn z. B. ein ältere Patient, ein Patient mit relevanten Komorbiditäten oder ein Patient, bei dem die Antibiotikatherapie nicht abgesetzt werden kann, behandelt werden muss. Zweitens ist die Zulassung für Vancomycin zur Therapie der CDAD nicht eingeschränkt, so dass dieses auch zur Therapie bei Erkrankungen mit einer „milden“ intestinalen Symptomatik eingesetzt werden kann. Vor diesem Hintergrund bleibt es höchst fraglich, ob bei der Nutzenbewertung von Fidaxomicin in der Gesamtheit die postulierten Voraussetzungen adäquat sind.	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. (TG, S. 4)

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	Insgesamt stellt die Dossierbewertung fest, dass aus den vorgelegten Daten für Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDAD ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist (siehe Seite 25 der Dossierbewertung A13-05). Da diese Patienten aber Subgruppen der gesamten Studienpopulation darstellen, ist vor dem Hintergrund der Übertragung des Gesamtergebnisses auf die Subgruppen dieser höchst beträchtlich. Da vom pharmazeutischen Unternehmen keine Daten zum Komplex „Nebenwirkungen“ vorgelegt wurden, ist nicht auszuschließen, dass potentielle schwere unerwünschte Nebenwirkungen bei Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen diese nachgewiesene Überlegenheit von Fidaxomicin ausgleichen, so dass insgesamt ein Zusatznutzen nicht zweifelsfrei belegt werden kann. Die Einschätzung des IQWiGs, dass der höhere Nutzen von Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI mit potentiellen Nebenwirkungen abgeglichen werden muss, ist grundsätzlich richtig. Kritisiert wird durch das IQWiG, dass Sicherheitsdaten für die Teilpopulationen der Studienpatienten nicht getrennt ausgewertet wurden. Es sei somit nicht auszuschließen, dass bei schweren Krankheitsverläufen oder bei Patienten mit Rückfällen bei einer Behandlung mit Fidaxomicin häufiger schwere Nebenwirkungen auftreten als bei einer Behandlung mit Vancomycin. Diese Interpretation ist höchst spekulativ und weder durch präklinische noch durch klinische Daten zu untermauern. Fidaxomicin wirkt bakterizid	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 Gesamtheilung 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). (TG, S. 5) 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. (TG, S. 5)

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase, es verfügt über ein enges Wirkungsspektrum, so dass die kommensale intestinale Flora weitgehend erhalten bleibt. Fidaxomicin wird praktisch nicht intestinal resorbiert, so dass es zur Behandlung systemischer Infektionen nicht angewendet werden kann; systemische Nebenwirkungen somit aber auch hoch unwahrscheinlich sind. Über diesen theoretischen Überlegungen hinaus, zeigt die Zusammenfassung von präklinischen und klinischen Studien (Phase I, IIa und III), dass Fidaxomicin insgesamt gut verträglich ist und ein Sicherheitsprofil hat, dass dem von Vancomycin vergleichbar ist. Insbesondere gibt es keine Unterschiede in der Rate von Todesfällen oder schweren Nebenwirkungen zwischen diesen beiden Substanzen (7). In der Studie von Cornely und Mitarbeitern (8) wurden bei 11,7% der mit Fidaxomicin bzw. 13,8% der mit Vancomycin behandelten Patienten behandlungsbezogene Nebenwirkungen beobachtet; der Anteil der Patienten, bei denen die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste, war mit 6,1%, bzw. 6,2% in beiden Gruppen gleich.	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 über-

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wiegend mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin vergleichbar eingestuft und führen daher in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. (TG, S. 9)
	Der IQWiG-Einschätzung eines insgesamt fehlenden Zusatznutzens bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter Infektion muss deutlich widersprochen werden. So wurden bereits 2012 aus den Zulassungsstudien zu Fidaxomicin von Cornely und Mitarbeitern auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Daten zu Patienten mit onkologischer Grunderkrankung und CDI vorgestellt. In der Gruppe der Patienten mit CDI (n=183) führte die Behandlung mit Fidaxomicin zu einem signifikant höherer Heilungsrate (97,3%) als die Behandlung mit Vancomycin (87,5%). Auch die Rezidivraten waren unter Fidaxomicin signifikant niedriger (14,1% vs. 30,0%), so dass die Gesamtheilung, der auch vom IQWiG anerkannte patientenrelevante Endpunkt, mit Fidaxomicin in 83,6% im Vergleich zu 61,3% erreicht werden konnte. Die NNT beträgt für dieses Patientenkollektiv somit knapp 1: 5 und ist für eine Erkrankung mit signifikanter Mortalität somit hoch relevant. Unzweifelhaft wird ein höheres Lebensalter als ein Risikofaktor für eine schwer verlaufende CDI, ggf. sogar letal verlaufende CDI verstanden. Louie und Mitarbeiter zeigen, dass in der Gruppe der Patienten mit CDI,	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 Behand-

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die älter als 40 Jahre sind, mit jeder Altersdekade eine 17% niedriger Heilungsrate, eine 17% höhere Rezidivrate und eine 13% niedrige Gesamtheilungsrate auftritt. Bei den 41-50jährigen, den 51-60-jährigen, und den 71-80jährigen Patienten ist Fidaxomicin bzgl. Rezidivrate und Gesamtheilung signifikant Vancomycin überlegen (9). Auch für die Gruppe von Patienten mit CDI, bei denen die Antibiose aufgrund der Grunderkrankung nicht abgesetzt werden kann, ergibt sich bereits einzeln aus den beiden Zulassungsstudien sowie der Zusammenfassung der Studien ein signifikanter Rezidive unter Fidaxomicin signifikant seltener (0,66 [0,48; 0,91] p = 0,01); ein Vorteil der gerade bei schwerer kranken Patienten von hoher Relevanz ist.	lungsphase (Tag 10 ± 2 Tage) den Anteil von Rückfällen bei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion innerhalb einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 28 +/- 2 Tagen berücksichtigt. […]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 Einzelstudienebene, 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.

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S.8)
41	Ebenso muss der Einschätzung des IQWiG, dass die Besiedlung des Patienten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) kein Patienten-relevanter Endpunkt sei, (siehe Seite 41 der Dossierbewertung A13-05) eindringlich widersprochen werden. Ohne Zweifel ist die Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken ein Risikofaktor für nosokominale Infektionen, insbesondere für die sogenannten „Blutstrom-Infektionen“ (10). Mittlerweile sind VRE mit rund 12 % Häufigkeit die drittwichtigste Bakteriengattung, die nosokomiale Infektionen in deutschen Krankenhäusern verursacht (RKI, Epidemiologisches Bulletin, Nr. 44, 2010). Prospektive Studien belegen zweifelsfrei, dass das Akquirieren eines VRE zu einem verkürzten Überleben der Betroffenen führt (11). Die Verfügbarkeit von Fidaxomicin als Vertreter einer neuen Antibiotikaklasse,	Der G-BA teilt die Auffassung des IQWiG, nach der das alleinige Messen der Besiedlung der Patienten mit einem Keim nicht die Kriterien für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllt. Dafür wäre eine direkte Erhebung der möglichen Folgekomplikationen, zum Beispiel des Auftretens von durch Enterokokken verursachten Infektionen, erforderlich gewesen. Aus diesem Grund wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer erhobene Endpunkt VRE nicht als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.

Stellungnehmer: DGIM, Professor Ulrich Fölsch, Kiel; Dr. André Althoff, Bad Homburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die eine Alternative zu Vancomycin darstellt, ist somit auch unter krankenhaushygienischen und infektionspräventiven Aspekten unverzichtbar.	
	Zusammenfassend fordert die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) den gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) auf, die Einschätzung des IQWiGs abzulehnen, dass für Fidaxomicin bei Patienten mit schweren oder rekurrenten C.-difficile Infektionen kein beträchtlicher Zusatznutzen vorhanden ist.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fidaxomicin wie folgt bewertet: […] 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. (TG, S. 5f.)

Literaturverzeichnis

1. Di Bella S, Musso M, Cataldo M, Meledandri M, Bordi E, Capozzi D et al. Clostridium difficile infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011. BMC Infectious Diseases 2013;13(1):146.

2. Bartlett JG. Narrative Review: The New Epidemic of Clostridium difficile Associated Enteric Disease. Annals of Internal Medicine 2006;145(10):758-64.

3. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007;13(9):1417-9.

4. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health Care Costs and Mortality Associated with Nosocomial Diarrhea Due to Clostridium difficile. Clinical Infectious Diseases 2002;34(3):346-53.

5. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane.Database.Syst.Rev 2005(1):CD004610.

6. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol 2013;108(4):478-98.

7. Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S110-S115.

8. 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):281-9.

9. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. J Am Geriatr.Soc. 2013;61(2):222-30.

10. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29(5):404-9.

11. Hautemaniere A, Hunter PR, Diguio N, Albuisson E, Hartemann P. A prospective study of the impact of colonization following hospital admission by glycopeptide-resistant Enterococci on mortality during a hospital outbreak. Am J Infect Control 2009;37(9):746-52.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. Mai 2013
Stellungnahme zu	Fidaxomicin
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Fidaxomicin ist ein neues Medikament zur Behandlung von *Clostridium difficile* Infektionen. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA drei Subgruppen nach dem Schweregrad der Erkrankung gebildet. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens beantragt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Unsere zentralen Punkte sind: • Erfreulicherweise liegen für dieses neue Arzneimittel zwei multizentrische randomisierte klinische Studien vor, beide in Peer-Review-Journals publiziert. • Fidaxomicin ist dem Vancomycin in der Heilungsrate aller Patienten und bei Patienten mit schwerer *Clostridium difficile* Infektion statistisch nicht unterlegen, klinisch ist es gleichwertig. Für Patienten mit mildem Krankheitsverlauf liegen keine Ergebnisse randomisierter klinischer Studien im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Therapie mit Metronidazol vor. • Ein zusätzlicher Nutzen von Fidaxomicin liegt in der signifikanten Senkung der Rückfallrate. • Die unterschiedlichen Auffassungen zur optimalen Methodik zwischen pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG dürfen nicht zu einer unangemessenen Bewertung dieses wirksamen Arzneimittels führen.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Die Zunahme von *Clostridium difficile* Infektionen ist eine unerwünschte Wirkung der modernen Medizin mit zunehmender Belastung für das Gesundheitswesen [1]. Diese Infektion tritt vor allem bei Patienten nach Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika auf. Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein. In der Hämatologie und Onkologie sind *Clostridium difficile* Infektionen lebensbedrohlich bei durch Grundkrankheit und Tumortherapie geschwächten Patienten. Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit schweren *Clostridium difficile* Infektionen ist die orale Gabe des Antibiotikums Vancomycin [2]. Die Rezidivrate nach Erstlinientherapie liegt bei 20-35% [1-4]. Bei einem Rezidiv wird die Wiederholung der Erstlinientherapie empfohlen. Das Management von Patienten mit *Clostridium difficile* Infektionen ist im klinischen Alltag aufwändig und kostenintensiv, u. a. mit Isolationsmaßnahmen und Bettensperrungen.	
3. Stand des Wissens Ziele der Behandlung sind die Heilung und die Verhinderung eines Rezidivs. Vancomycin ist seit vielen Jahren das etablierte Medikament bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen. Fidaxomicin ist ein neues Makrolid-Antibiotikum. *In vitro* hat es eine höhere Wirksamkeit als Vancomycin, auch bei resistenten Stämmen von *Clostridium difficile* Infektionen. Fidamoxicin wurde in zwei großen internationalen, multizentrischen klinischen Studien gegenüber Vancomycin getestet. Die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Soweit aus den Unterlagen zu entnehmen, sind die Ergebnisse von	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf getrennt aufgeführt.

***Tabelle 1: Fidaxomicin bei Patienten mit Clostridium difficile* Infektion**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	klinische Heilung (%)	Rezidivrate (%)	ÜLR[2] (%)
Louie [3]	Clostridium difficile Infektion, alle	Vancomycin	Fidaxomicin	629	85,8 vs 88,2[3]	25,3 vs 15,4 p = 0,005	93,5 vs 94,7 n. s.[4]
	schwerer Verlauf			216	93,0 vs 88,1	23,2 vs 11,7 p = 0,05	
Cornely [4]	Clostridium difficile Infektion, alle	Vancomycin	Fidaxomicin	535	90,6 vs 91,7	26,9 vs 12,7 p = 0,0002	93,5 vs 92,4 n. s.[4]
	schwerer Verlauf			124	70,5 vs 76,2 n. s.[4]	32,6 vs 8,3	

[1] N - Anzahl Patienten; [2] ÜLR – Überlebensrate; [3] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; ; [4] n.s. – nicht signifikant;

Diese Daten haben zur Zulassung von Fidaxomicin (Dificlir® in Europa, Dificid® in den USA)

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der Behandlung der *Clostridium difficile* Infektion geführt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen in drei Subgruppen zu berechnen: - milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe im Vergleich mit Metronidazol - schwere Krankheitsverläufe im Vergleich mit Vancomycin - rekurrente Krankheitsverläufe im Vergleich mit Vancomycin Die Festlegung der Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens, aber nicht dem jeweiligen Vergleichsarm der Zulassungsstudien. Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie zum Vergleich von Fidaxomicin gegenüber Metronidazol liegen nicht vor.	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. (TG, S. 4) Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich den Patien-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tengruppen 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. (TG, S. 5)
	4. 2. Patienten-relevante Endpunkte Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen: • Gesamt-Überlebenszeit • Morbidität o Klinische Heilungsrate o Rezidivrate • Lebensqualität o unerwünschte Ereignisse **4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit** Die Anzahl der verstorbenen Patienten zeigte in den jeweiligen Zulassungsstudien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine Post-Hoc Metaanalyse ergab	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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinweise auf eine signifikante Reduktion der Mortalität auf der Basis der Intent-To-Treat Auswertung [5]. Eine separate Analyse der Anzahl verstorbener Patienten in der Subgruppe mit schwerem Krankheitsverlauf ist aus Dossier und Zulassungsstudien nicht zu entnehmen. **4. 2. 2. Morbidität** Fidaxomicin war in beiden Studien dem Vancomycin-Vergleichsarm nicht unterlegen. Diese Aussage bezieht sich sowohl auf die Gesamtpopulation der untersuchten Patienten als auch auf die Subgruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf. Ein signifikanter Vorteil von Fidaxomicin liegt in einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Senkung der Rezidivrate, i. e. 25,3 vs 15,4%, bzw. 26,9 vs 12,7%. Diese Senkung der Rezidivrate um etwa die Hälfte ist in allen Risikogruppen sichtbar. Neben der direkten Bedrohung für die betroffenen Patienten erfordert ein Rezidiv einen erheblichen logistischen Aufwand in der Be-	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. (TG, S. 7) 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 Krankheitssymp-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	treuung. Das bedeutet eine ökomische Mehrbelastung für die Krankenhäuser. Die Isolationsmaßnahmen sind aufwändig und beinhalten im praktischen klinischen Alltag oft auch die Sperrung von Betten bei Zwei- oder Mehrbettzimmern. Die Weiterentwicklung von Arzneimitteln anderer pharmazeutischer Unternehmen zur *Clostridium difficile* Infektion hat gezielt die Verminderung der Rezidivrate als therapeutischen Endpunkt. In der OPT-80-004 wurde zudem eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit gleichzeitiger Antibiotika-Therapie für andere Infektionen durchgeführt. Sie zeigte mit 90,2 vs 73,3% eine klinisch relevante und statistisch signifikant höhere Heilungsrate im Fidaxomicin-Arm verglichen mit Vancomycin. **4. 2. 3. Lebensqualität** Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.	tomatik, 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 erfüllten: - zwei Tage nach Ende der Studienmedikation ohne Bedarf einer weiteren CDI-Therapie sowie drei oder weniger Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und mit stabilem Gesundheitszustand bis zum Therapieende, oder alternativ,

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- 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 Einzelstudienebene, 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 Teil-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		population 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. (TG, S. 8) 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. (TG, S. 9)

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Schwere unerwünschte Ereignisse Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der OPT-80-003 Studie bei 25,0 vs 24,1% und in der OPT-80-004 Studie bei 26,5 vs 22,3% der Patienten auf. Im Vordergrund standen gastrointestinale Symptome. In keiner der Nebenwirkungskategorien fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. **4. 4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland** Die OPT-80-003 wurde in den USA und Kanada, die OPT-80-004 in den USA, Kanada und Europa durchgeführt. Patienten aus Deutschland wurden in 7 Zentren eingeschlossen. Es gibt keine Hinweise, dass die Daten der beiden Studien nicht auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind.	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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S. 9)
	5. Methodische Diskrepanzen zwischen Dossier des pU und IQWiG Bericht Das IQWiG konnte aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht die gewünschten Daten zur Berechnung eines Zusatznutzens von Fidamoxicin extrahieren. Das liegt zum Teil an der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie mit Metronidazol, zum Teil an unterschiedlichen Vorstellungen über die einzusetzende Methodik. Während das IQWiG eine separate Aufstellung und Berechnung in den Subgruppen erwartet, hat der pharmazeutische Unternehmer sich auf Endpunkte mit nachgewiesener Effektmodifikation im Interaktionstest beschränkt. Das Nicht-Vorliegen von Daten in einer gewünschten Form hat im IQWiG Bericht zur Schlussfolgerung eines nicht belegten Zusatznutzens geführt.	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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist für uns nicht nachvollziehbar, warum eine konstruktive und zielführende Diskussion zur Aufarbeitung der Studiendaten nicht stattgefunden hat. Dieses Kommunikationsdefizit darf nicht zu einer unangemessenen Bewertung des Arzneimittels führen.	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 Gesamtheilung 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S. 5) 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. (TG, S. 6)

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S. 7) 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 bis-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		her nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)

Literaturverzeichnis

1. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* - more difficult than ever. N Engl J Med 359:1932-1940, 2008. DOI: 10.1056/NEJMra0707500
2. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 15:1067-1079, 2009. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x
3. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infections. N Engl J Med 364:422-431, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
4. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 12:281-289, 2012. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70374-7
5. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 55(S3):S93-103, 2012. DOI: 10.1093/cid/cis499

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2013
Stellungnahme zu	Fidaxomicin/Dificlir®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Am 02. April 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Fidaxomicin (Dificlir®) zur Behandlung von Clostridium difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), veröffentlicht. Das IQWiG kommt zusammenfassend zum Ergebnis, dass weder für Patienten mit nicht schweren behandlungsbedürftigen Krankheitsverläufen von CDI noch solchen mit schweren oder wiederkehrenden Krankheitsverläufen von CDI ein Zusatznutzen belegt ist. Die Bewertung basiert auf zwei Studien (101.1.C.003 und 101.1.C.004), beide randomisiert-kontrolliert, in denen Fidoxomicin mit Vancomycin verglichen wird; diese werden vom IQWiG metanalytisch zusammengefasst. Hierbei stellt das IQWiG fest, dass in beiden Studien auch Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem und nicht wiederkehrendem Krankheitsverlauf der CDI eingeschlossen wurden. Aus diesem Grund wurde die Nutzenbewertung des IQWiG primär auf Basis einer Subgruppenanalyse der Patienten mit schwerer und/oder wiederkehrender CDI durchgeführt. Das Vorgehen des Herstellers, die Gesamtpopulation der beiden Zulassungsstudien zur Analyse mit begleitender Untersuchung der potenziellen Interaktionseffekte des Schweregrades der Erkrankung und der Rekurrenz heranzu-	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.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ziehen, wurde vom IQWiG als nicht adäquat bewertet. In der einzelnen Betrachtung der Endpunkte ergibt sich bei wiederkehrenden oder schweren Verläufen einer CDI ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren (jedoch maximal beträchtlichen) Zusatznutzen für den Endpunkt Heilung. Zwar zeigt sich in der analysierten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied, aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede für die Gesamtpopulation sowie des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch die Schwere der CDI geht das IQWiG von einem Beleg des Zusatznutzens aus. Zur Gesamtmortalität sowie zu den Nebenwirkungen wurden laut IQWiG für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse vorgelegt, sodass insgesamt ein Zusatznutzen von Fidoxomicin nicht belegt ist. Bei nicht schweren Verläufen einer CDI verweist IQWiG ebenso auf das Fehlen von relevanten Daten für diese Teilpopulation und kommt zu dem Ergebnis, dass sich kein Beleg für einen Zusatznutzen ergibt.	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 Gesamtheilung 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. (TG, S. 5) b) Patienten mit schweren und/ oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. (TG, S. 6) 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.(TG, S. 5) 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. (TG, S. 5) 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. (TG, S. 6)
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Henning Schulze-Bergkamen, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Hei-	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
delberg) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse Das IQWiG stellt auf S. 22 der Nutzenbewertung fest: „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.“	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.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Bewertung wird aufgrund der fehlenden Darstellung der Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf zu den Nebenwirkungen der Zusatznutzen in seiner Gesamtschau nivelliert. Obwohl für die Gesamtheilung nach eigener Aussage des IQWiG unter Berücksichtigung potenzieller Effektmodifikatoren auf die relevante Subgruppe ein Beleg für einen Zusatznutzen (höchstens beträchtlich) vorliegt, relativiert das IQWiG wiederum diesen in seiner Gesamtschau und verwendet nicht die Daten aus der Gesamtstudienpopulation für seine Aussage zu den potenziell negativen Effekten. Dieses Vorgehen geht zulasten des Zusatznutzens und wirft nach Auffassung des vfa die Frage auf, ob trotz des Vorliegens von statistisch deutlich nicht signifikanten Unterschieden bei Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung potenzieller Effektmodifikatoren in der Gesamtbetrachtung ein Beleg des Zusatznutzens in Gänze saldiert werden kann.	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. (TG, S. 9) 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 Vergleichs-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	therapie Vancomycin bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)
Das IQWiG stellt auf S. 20 der Nutzenbewertung fest, dass „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 rekurrentem Krankheitsverlauf.“ Zusätzlich wird jedoch angemerkt, dass „diese Bewertung aber maßgeblich auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studien und damit	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch zum großen Teil auf Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf beruht, ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf nicht quantifizierbar.“ Da das Ergebnis für die Gesamtpopulation zur Ableitung eines belegten Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation herangezogen wird, kann nach Auffassung des vfa, die jeweils vorliegende Subgruppenanalyse für die Subpopulation der Patienten mit schwerer CDI sowie der Patienten mit rekurrenter CDI ebenso zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden. Anderenfalls ergibt sich aufgrund des Aufteilens der gesamten Population der Zulassungsstudien in Subgruppen, eine systematische Benachteiligung der pharmazeutischen Unternehmen aufgrund der fehlenden Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens, wobei das Ausmaß des Zusatznutzens aus der Gesamtpopulation lediglich die maximale Obergrenze für die relevante Subpopulation darstellt. Zusätzlich formuliert das IQWiG: „Durch eine gemeinsame Auswertung der relevanten Teilpopulationen (schwer und / oder rekurrent) 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.“ Das IQWiG fordert an dieser Stelle eine Zusammenführung der relevanten Teilpopulationen (schwer und/oder rekurrent), um die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens zu ermöglichen. Ausgehend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sowie	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. (TG, S. 5) 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 Da-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch von der Definition der Schweregrade für die ex ante geplante Subgruppenanalyse in den beiden Zulassungsstudien, hätte jedoch nicht vom pharmazeutischen Unternehmen erwartet werden können, dass er die Zusammenführung der beiden Teilpopulationen, so wie sie sich erst aus der Bewertung des IQWiG ergibt, schon im Vorfeld hätte antizipieren müssen. Hieraus folgt nach Auffassung des vfa, dass im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine potenzielle Nachreichung der für die Quantifizierung des Zusatznutzens erforderlichen Subgruppenanalysen zwingend zu berücksichtigen ist. Das IQWiG schließt mit der auf S. 40 enthaltenen Begründung den Endpunkt Rückfall aus und unterstellt eine Verletzung des ITT-Ansatzes bzw. eine Strukturverletzung der Behandlungsgruppen in einem Ausmaß, dass die Ergebnisse nicht interpretierbar seien. Somit ist laut IQWiG der Endpunkt „isoliert betrachtet“ ebenfalls ungeeignet. Die strikte Herangehensweise des IQWiG hinsichtlich eines aus Zulassungsstudien akzeptierten Endpunktes überrascht, zumal andere HTA-Institutionen wie z.B. das schottische SMC in ihre Bewertung zu Fidaxomicin sowohl die Heilungsrate, die Gesamtheilungsrate als auch die Rückfallrate einschließen. Diese Herangehensweise des IQWiG ist hier insbesondere zu hinterfragen, da sich für diesen Endpunkt ein Gesamteffekt von RR=0,55 bei einem Konfidenzintervall von 0,42 bis	ten zeigen deutlich, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen anwendbar sind. Es zeigte sich für den Endpunkt Gesamtheilung 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. (TG, S. 5) 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 erfüllten: - zwei Tage nach Ende der Studienmedikation ohne Bedarf einer weiteren CDI-Therapie sowie drei oder weniger Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und mit stabilem Gesundheitszustand bis zum Therapieende,

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
0,71 (p<0,00001) zeigt. Würde das IQWiG auch für diesen Endpunkt die in der vorliegenden Nutzenbewertung eigens verwendete Methodik zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwenden, so würde sich für den Endpunkt Rückfall ein erheblicher Zusatznutzen zeigen. Der vfa merkt hier allerdings an, dass er explizit dieser Methodik aus bereits bekannten und im Rahmen zur Stellungnahme von Ticagrelor erläuterten Gründen nicht folgt.	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. (TG, S. 8)
Abschließend stellt sich die generelle Frage, inwiefern der rechtliche Rahmen und die Methodik der Nutzenbewertung nach §35a SGB V hinreichend adäquat ist, um auch die versorgungsrelevanten Aspekte zu berücksichtigten. Die erste vorliegende Nutzenbewertung zu einem antibiotischen Wirkstoff zeigt deutlich, dass eine enge Fokussierung auf restriktiv formulierte patientenrelevante Endpunkte die Bedeutung der therapeutischen Vielfalt bei Infektionskrankheiten außer Acht lässt. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bakterienresistenzen stellen neue antibiotische Wirkstoffe und Wirkstoffklassen bereits als therapeutische Alternative einen Zusatznutzen dar, und zwar sowohl auf individueller als auch auf populationsbetrachteter Ebene. Zudem sind neue	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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
antibiotische Wirkstoffe essentiell, um die existierenden Wirkstoffe der Reserve adäquat einzusetzen und so die Resistenzentwicklung einzudämmen. Nicht ohne Grund wurde von mehreren Seiten die Entwicklung neuer, der Resistenzentwicklung entgegenwirkender Antibiotika gefordert. Diese Aspekte sollten nach Auffassung des vfa, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung entsprechend gewürdigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschuss

hier: Wirkstoff Fidaxomicin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2013
von 13.19 Uhr bis 14.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Prof. Dr. Franzen
Herr Linder
Frau Dr. Richter
Herr Dr. Tuschl

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Stallmach

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Bleckmann
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.19 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Entschuldigung zunächst für die leichte Verspätung, die vorherige Anhörung hat ein bisschen länger gedauert. Ich begrüße Sie deshalb mit 20 Minuten Verspätung zu unserem mündlichen Anhörungsverfahren im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Fidaxomicin.

Ausgangspunkt für das heutige mündliche Anhörungsverfahren ist die Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2013, eine Nutzenbewertung, in der differenziert auf der einen Seite schwere und auf der anderen Seite leichte Fälle betrachtet werden und in der es im Wesentlichen um Problemstellungen hinsichtlich der Datenlage für einzelne Patientengruppen geht.

Im Stellungnahmeverfahren hat es eine Reihe von Stellungnahmen gegeben: zum einen selbstverständlich vom pharmazeutischen Unternehmer, zum anderen auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Professor Franzen, Herrn Linder, Frau Dr. Richter und Herrn Dr. Tuschl von Astellas Pharma GmbH. Dann begrüße ich Herrn Professor Stallmach von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Herrn Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Frau Bleckmann und Herrn Dr. Rasch für den vfa.

Wir sollten die Anhörung so gestalten, dass zunächst Astellas eine kurze Einführung gibt mit Blick auf die schriftliche Stellungnahme, die Sie abgegeben haben und in der Sie sich ja mit den wesentlichen Punkten, die das IQWiG kritisch gesehen hat, auseinandergesetzt haben. Bitte machen Sie keinen Komplettvortrag der Stellungnahme; denn diese haben wir gelesen. Aber man sollte die wesentlichen Punkte herauskristallisieren, insbesondere die Fragestellungen, die hinsichtlich der Differenzierung von schweren und leichten Fällen sicherlich eine Rolle spielen. Anschließend kommen wir dann hoffentlich in einen fachlichen Austausch, in einen Diskurs, in dem ich auch gerne die Kliniker bitten würde, ihre Sicht der Dinge darzustellen.

Ich weise darauf hin, dass wir heute wie üblich Wortprotokoll führen. Deshalb ist meine herzliche Bitte, dass Sie, bevor Sie jeweils mit Ihrem Wortbeitrag beginnen, Ihren Namen nennen.

Wir haben für die Anhörung anderthalb Stunden angesetzt. Ich glaube, das ist auskömmlich, um die Fragestellungen, die heute noch im Raum stehen, zu klären. – Herr Tuschl, bitte schön, Sie haben das Wort für Astellas.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die einführenden Erläuterungen. Gerne machen wir von der Möglichkeit Gebrauch, als erster Stellungnehmer das Wort zu ergreifen. Für Astellas ist es heute das erste Mal, dass wir als betroffener Hersteller an einer Anhörung teilnehmen. Deshalb möchte ich kurz darstellen, mit wem Sie es überhaupt zu tun haben. Astellas ist ein japanisches Unternehmen, das im Jahre 2005 aus der Fusion der

Hersteller Fujisawa und Yamanouchi hervorgegangen ist. Sitz der deutschen Niederlassung ist in München. Unsere weltweit etablierten Hauptindikationsgebiete sind die Transplantationsmedizin und die Urologie. Das erklärte Unternehmensziel ist aber, dass wir in den Bereichen antiinfektive Therapie und Onkologie in Kürze zu den führenden Unternehmen gehören werden.

Astellas wird hier vertreten durch Herrn Professor Dr. Caspar Franzen, Facharzt für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Infektiologie, Hämatologie, Onkologie. Herr Franzen war viele Jahre selbst in leitender Funktion im Krankenhaus tätig und kennt die Patienten, um die es heute hier ja indirekt geht, somit aus eigener Anschauung. Er leitet derzeit den Bereich „Medizinische Information“ bei Astellas Deutschland. Unsere Medizin ist ferner vertreten durch Frau Dr. Andrea Richter, Senior Medical Information Manager Anti-Infectives. Dann ist für uns heute hier dabei Herr Dirk Linder, der zuständige Statistiker für die Auswertung der Fidaxomicin-Daten. Wir haben ihn gebeten, uns heute hierher zu begleiten, da viele Ausführungen des IQWiG ja formaler Art waren und mit der Darstellung der Studiendaten zu tun hatten. Mein Name ist Dr. Reinhard Tuschl, ich leite den Bereich Market Access bei Astellas Deutschland. Damit möchte ich auch schon zum inhaltlichen Teil übergehen.

Unser Produkt Dificlir®, Wirkstoff Fidaxomicin, ist das erste Antibiotikum, das einer frühen Nutzenbewertung unterzogen wird. Der für die Versorgungsrealität sehr wesentliche Aspekt, dass überhaupt eine weitere antibiotisch wirksame Substanz und gegebenenfalls sogar eine neue Substanzklasse zur Verfügung stehen, hat in dem dabei zur Anwendung kommenden, zwangsläufig sehr standardisierten Verfahren leider überhaupt keine Bedeutung. Wir möchten daher einleitend explizit sagen, dass unserer Auffassung nach jedes neue Antibiotikum vor dem Hintergrund der bekannten Resistenzproblematik quasi per se über einen inhärenten Zusatznutzen verfügt. Oder in anderen Worten: Die Verfügbarkeit eines neuen Antibiotikums konstituiert schon für sich allein einen Zusatznutzen.

Infektionskrankheiten sind besondere Erkrankungen. Im Vergleich zu anderen Erkrankungen verändern sie sich stetig, weil sich auch die Erreger ständig verändern. Ein wesentlicher Faktor dafür ist die Therapie selbst. Nehmen wir als Beispiel das Auftreten Vancomycin-resistenter Enterokokken. Solche Erreger gäbe es nicht, wenn Vancomycin-haltige Arzneimittel nicht häufig – oder vielleicht können wir sogar sagen: zu häufig – eingesetzt würden. Heute spielen solche Erreger klinisch eine große Rolle. Dennoch misst das IQWiG in seiner Bewertung der Tatsache, dass mit Fidaxomicin behandelte Patienten weniger häufig eine Besiedlung mit diesem Keim Vancomycin-resistenter Enterokokken aufweisen, keine Patientenrelevanz bei. Kliniker mögen hier anderer Meinung sein, und vielleicht hören wir ja später von den Experten aus der Klinik dazu mehr.

Eine weitere Besonderheit von Antibiotika ist, dass sie nicht nur auf ihre eigentlichen Zielkeime wirken, sondern auch die Epidemiologie von anderen Erregern beeinflussen. Würde weniger Vancomycin eingesetzt, zum Beispiel weil es noch andere Substanzen – Fidaxomicin – gäbe, hätte das wohl zwangsläufig zur Folge, dass es weniger Infektionen gibt, die durch Vancomycin-resistente Enterokokken ausgelöst werden. Fidaxomicin hat im Vergleich zu anderen Antibiotika sogar noch eine sehr spezifische positive Eigenschaft. Es hemmt die Sporenbildung und damit die Verbreitung von Clostridium difficile, also des Bakteriums, gegen das es eingesetzt wird. Dadurch wird das Infektionsrisiko für andere Menschen im Umfeld der Erkrankten, aber auch das Risiko einer Reinfektion für die Erkrankten selbst deutlich reduziert. Möglicherweise könnte das sogar auf die Inzidenz der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen generell durchschlagen.

Alle diese genannten Aspekte sind im Versorgungskontext hoch relevant, können aber im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung verständlicherweise nicht adressiert oder gar mit Daten belegt werden. Wir verstehen daher auch, dass das IQWiG diese Sachverhalte im Rahmen seiner methodischen Vorgaben nicht würdigen und nicht in seine Bewertung einbeziehen kann. Die Charakteristika bestimmter Substanzklassen oder Indikationen spielen derzeit im Verfahren keine Rolle. Ob das unbedingt so sein muss, ob das so bleiben muss oder ob hier ein Verbesserungspotenzial für die Zukunft liegt, ist zwar nicht Gegenstand dieser Anhörung, dennoch möchten wir die Gelegenheit nutzen, auf die Notwendigkeit einer sachgerechten Weiterentwicklung des Verfahrens hinzuweisen. Eine solche Weiterentwicklung kann unseres Erachtens nicht nur aus einer immer größer werdenden Menge von vorzulegenden Unterlagen bestehen.

Nicht wirklich nachvollziehen können wir die vom IQWiG in seiner Bewertung vorgenommene Unterscheidung zwischen Teilpopulationen und Subgruppen. Klare Definitionen für das eine oder das andere bzw. konkrete Vorgaben, wie methodisch bei einer Teilpopulation im Gegensatz zu einer Subgruppe zu verfahren sei, haben wir schlichtweg nirgends gefunden. Deshalb halten wir die Feststellung des IQWiG, dass unser im Dossier gewähltes Verfahren nicht adäquat ist, nach wie vor für nicht gerechtfertigt. Dort hatten wir bekanntlich die Ergebnisse für die vom G-BA definierten Teilpopulationen nur bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation dargestellt. Wir möchten heute mit Ihnen keine Methodendiskussion führen und geben auch gerne zu, dass das vom IQWiG geforderte Vorgehen als ebenso sinnvoll angesehen werden kann. Deshalb haben wir in unserer Stellungnahme, die Ihnen ja bekannt ist, die Ergebnisse auch auf die vom IQWiG gewünschte Art dargestellt bzw. die vom IQWiG als fehlend monierten Daten beigefügt. Letzteren wurde ja insbesondere für die unerwünschten Ereignisse eine sehr große Bedeutung beigemessen.

Wie nicht anders zu erwarten, führen beide Wege zu denselben Schlussfolgerungen. Deshalb vertreten wir nach wie vor die Auffassung, dass nicht nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragen werden können, wenn sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Krankheit, schwere Rekurrenz gezeigt haben, sondern dass in einem solchen Fall auch das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragen werden kann.

Konkret bedeutet das, dass unsere Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vancomycin und dem vom IQWiG als wesentlich erachteten patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtheilung“ für die schweren und/oder rekurrenten Fälle belegen. Für uns war auch interessant zu sehen, dass das IQWiG den Endpunkt „Gesamtheilung“ gewählt hat, obwohl er im Dossier explizit gar nicht enthalten war. Es handelt sich dabei um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den beiden Einzelkomponenten Heilung und Rückfall. Mit dem Vorgehen des IQWiG haben wir uns, wie Sie in der Stellungnahme gesehen haben, bereits ausdrücklich einverstanden erklärt. In unserem Dossier hatten wir die einzelnen Punkte dargestellt, quasi im vorauseilenden Gehorsam, weil wir in früheren Verfahren gesehen hatten, dass kombinierte Endpunkte eigentlich a priori abgelehnt würden; zumindest war das unser Eindruck.

Bei der Rückfallrate hatte sich bei der Einzelbetrachtung sogar ein Beleg für einen erheblichen – ich betone: erheblichen – Zusatznutzen gezeigt. Das möchten wir deswegen hier noch einmal herausstellen, weil der G-BA im Beratungsgespräch das Auftreten von Rezidiven, also die Rückfallrate, nicht aber die nun der Bewertung zugrundegelegte Gesamtheilung als patientenrelevanten Endpunkt benannt hatte. Das steht auch so in der Niederschrift. In-

sofern war es für uns doch etwas überraschend, dass das IQWiG in seiner Bewertung eine Betrachtung des Endpunkts „Rückfall“ für sich allein komplett übergangen hat. Aber, wie gesagt, wir wollen das hier nicht weiter kritisieren und räumen ein, dass der kombinierte Endpunkt durchaus als der sinnvollere angesehen werden kann.

Aber was nutzt der schönste Zusatznutzen bei den Nutzenendpunkten, wenn am Ende einfach wieder wegsaldiert wird? Das IQWiG hatte Bedenken, dass „hinsichtlich der negativen Effekte … ein größerer Schaden von Fidaxomicin nicht ausgeschlossen werden“ kann. – Ich würde das Wort nun gerne an Professor Franzen weitergeben, wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, damit er ausführen kann, warum diese Sorge unbegründet ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja. Bitte schön, Herr Franzen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Meine Damen und Herren! Wir haben ja schon in unserer schriftlichen Stellungnahme ziemlich ausführlich zu der Thematik der Nebenwirkungen Stellung genommen. Ich möchte das hier nicht alles wiederholen. Aber da schließlich nach Meinung des IQWiG die unzureichende Darstellung der Nebenwirkungen in den entsprechenden Teilpopulationen zu einer Aberkennung des ja zuvor schon festgestellten Zusatznutzens geführt hat, spielt das natürlich in diesem Verfahren eine ganz zentrale Rolle. Deswegen möchte ich auf einige Teilaspekte gesondert eingehen.

Zum einen stellt das IQWiG die insgesamt hohe Rate an unerwünschten Ereignissen in den beiden Zulassungsstudien heraus. Daraus könnte fälschlicherweise der Eindruck entstehen, dass die Medikamente, die bei der Therapie der Clostridium-difficile-Infektion zum Einsatz kommen, generell sehr nebenwirkungsreich sind. Aber genau das Gegenteil ist der Fall. Zum einen handelt es sich sowohl bei Fidaxomicin als auch bei dem in diesen Studien als Vergleichstherapie gewählten Vancomycin um Medikamente, die so gut wie gar nicht resorbiert werden, sodass schon aus diesem pharmakokinetischen Grund mit einer nicht so hohen systemischen Nebenwirkungsrate zu rechnen ist. Darüber hinaus muss man wissen, dass Clostridium-difficile-Infektionen in der Regel nicht als solitäres Ereignis auftreten. Das sind Infektionen, die in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen bestimmte Risikokonstellationen vorliegen. Hier ist vor allem ein hohes Alter der Patienten zu nennen. Es geht auch um Patienten unter Immunsuppression, sei es durch die Grundkrankheit oder medikamentös bedingt, Patienten mit begleitenden schweren Grunderkrankungen und vor allem Patienten, die eine vorherige antibiotische Therapie – aus welchen Gründen auch immer – erhalten haben.

Schauen wir uns das Patientenkollektiv in den Zulassungsstudien an, bestätigt sich das. Die Patienten waren im Schnitt über 60 Jahre alt. Über 180 Patienten litten an einer malignen Erkrankung, viele von ihnen erhielten Chemotherapie, bei einem Großteil dieser Patienten war im Vorfeld eine antibiotische Therapie durchgeführt worden, und bei 275 dieser Patienten war das zugrundeliegende Infektionsgeschehen offensichtlich so schwer, dass die behandelnden Ärzte entgegen den eigentlich einschlägigen Empfehlungen, eine antibiotische Therapie beim Auftreten von Clostridium-difficile-Infektionen abzusetzen, sich entschlossen, die Antibiotikum-Gabe weiter fortzusetzen. Das heißt, bei diesen Patientenkollektiven, die in den beiden Zulassungsstudien behandelt worden sind, handelt es sich um schwerkranke Patienten. Da ist es nicht weiter verwunderlich, dass die Zahl an klinischen Ereignissen, die in solchen Studien berichtet wird, zwangsläufig sehr hoch ist. Das war dann auch der Fall. Schaut man sich jedoch die Zahl der Ereignisse an, bei denen sich die Ärzte entschlossen

haben, zu codieren oder zu dokumentieren, dass sie einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einem klinischen Ereignis und der Studienmedikation sehen, so relativiert sich dieser Punkt doch ganz erheblich.

Ein weiterer Kritikpunkt, der auch die Nebenwirkungen betrifft und den das IQWiG moniert hat, ist, dass durch die Grundkrankheit bedingte schwere unerwünschte Ereignisse in die Auswertungen mit eingeschlossen sind. Das ist ein Einwand, der zwar methodisch korrekt, im vorliegenden Fall aber völlig irrelevant ist, weil mit diesen Ereignissen ja eigentlich nur gastrointestinale Ereignisse gemeint sein können. Streng genommen kann hier eigentlich nur die Diarrhö gemeint sein, weil das der einzige Endpunkt ist, der gleichzeitig mit einem Endpunkt zur Mortalität erfasst wird. Offensichtlich haben die an den klinischen Studien beteiligten Ärzte diese Problematik sehr wohl erkannt; denn insgesamt ist in den Studien überhaupt nur bei sechs Patienten Durchfall als Serious Adverse Event dokumentiert worden, und diese sechs Fälle verteilen sich auch noch pari auf die beiden Therapiearme Fidaxomicin und Vancomycin, sodass diese Thematik bei der vorliegenden Bewertung hier eigentlich keine Rolle spielen kann.

Vor allem hat das IQWiG aber bemängelt, dass die unerwünschten Ereignisse nicht für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Infektionen gesondert dargestellt worden sind, was letztendlich dann zu einer Aberkennung des ja zuvor bereits festgestellten Zusatznutzens geführt hat. Herr Tuschl hat schon angeführt, dass wir hier auf die Problematik, was nun genau eine Teilpopulation und was eine Subgruppe ist, nicht weiter eingehen wollen. Wir haben in unserer Stellungnahme alle geforderten Analysen separat nachgereicht. Dort sind jetzt die unerwünschten Nebenwirkungen sowohl für die Population der Patienten mit schwerer Clostridium-difficile-Infektion als auch für die Patienten mit rekurrenten Infektionen als auch für diese beiden Gruppen zusammengefasst dargestellt, und es zeigt sich, dass auch in diesen relevanten Teilpopulationen keinerlei Hinweis auf einen relevanten Unterschied der Nebenwirkungen zwischen Fidaxomicin oder der Vergleichstherapie Vancomycin festgestellt werden kann, sodass nach unserer Meinung die vom IQWiG geäußerten Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Fidaxomicin hiermit vollständig ausgeräumt sind und somit der Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin eindeutig belegt ist.

Erlauben Sie mir noch einen abschließenden Kommentar zu dieser Problematik. Wir fänden es wirklich sehr befremdlich, wenn ausgerechnet einem Medikament, das ein überragendes Sicherheitsprofil aufweist, wegen einer Diskussion über Arzneimittelrisiken und Nebenwirkungen der Zusatznutzen wieder aberkannt werden sollte. – So weit zu den Nebenwirkungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Franzen. – Fragen, Anmerkungen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank erst einmal für die Ausführungen von beiden Seiten. Schön, dass Sie auch die Daten vorgelegt haben; sie waren ja offensichtlich in Ihrem Haus vorhanden. Sie hätten ja auch sonst den Interaktionstest nicht machen können. Sie haben sie nur eben in dem ursprünglichen Dossier nicht dargelegt. Zu Ihrer Aussage, es sei Ihnen nicht klar gewesen, wo denn die Methodik dazu sei und wie man da unterscheide, habe ich zwei Anmerkungen.

Zum einen sind Sie in Ihrem Dossier insgesamt inkonsistent, weil Sie in Modul 3 Ihre Fragestellung eigentlich auf eine bestimmte Gruppe eingrenzen. Sie sagen, Sie wollen den Zusatznutzen von Fidaxomicin nur für die schweren bzw. rekurrenten Fälle untersuchen. In Ihrem Modul 4 spielt das überhaupt keine Rolle mehr. Das heißt, das, was Sie in Modul 4 machen, hat mit dem, was Sie in Modul 3 vorher berichtet haben, nicht mehr so viel zu tun. Wenn Sie das darauf beschränkt hätten, dann hätten Sie gesehen, dass Sie da natürlich auch die entsprechenden Analysen vorlegen müssten.

Das Zweite ist: Sie sind nicht der erste Hersteller, der sich in dieser Situation befindet – entweder wegen bestimmter Zulassungseinschränkungen oder wegen Festlegens bestimmter Vergleichstherapien. Denken Sie zum Beispiel an Ticagrelor oder Fingolimod. Dort war das ähnlich, dass die Hersteller aus den Gesamtstudien eine spezielle Population eigentlich als primäre Fragestellung untersuchen mussten, und da haben die Hersteller dann selbstverständlich die entsprechenden Daten vorgelegt. Aber das einfach nur als Hinweis.

Also erstens Inkonsistenz in Ihrem Dossier und zweitens: Es gibt veröffentlichte Beispiele von Dossiers und Nutzenbewertungen, wo das entsprechend gemacht worden ist.

Zu den unerwünschten Ereignissen. Das IQWiG hat nicht behauptet, Fidaxomicin bringe größeren Schaden, sondern es war schlicht und einfach in dem Fall nicht auswertbar für uns, so wie Sie das vorgelegt haben. Der eine Punkt ist eben, dass Sie das nicht für die Populationen unterschiedlich vorgelegt haben, und der zweite Punkt war die gleichzeitige Erfassung von Ereignissen mit der Zielerkrankung. Ich folge Ihnen nicht, wenn Sie sagen, das könnten ja nur Diarrhöen sein; denn Sie haben hier eine Infektion, die mit Fieber und anderen Dingen einhergeht, die auch zur Diagnose führen, die auch zum Feststellen des Schweregrades führen. Das können natürlich Ereignisse sein, die eigentlich durch die Grunderkrankung bedingt sind, die man aber eigentlich nicht als unerwünschtes Ereignis erfassen würde.

Sie haben ja selber darauf hingewiesen, dass es ein relatives großes Grundrauschen in dieser Population gibt. Für die Abwägung von Nutzen und Schaden ist eben erforderlich, dass man nicht beim Endpunkt „Gesamtheilung“ ein Ereignis erfasst, das man bei dem Endpunkt „unerwünschtes Ereignis“ noch einmal erfasst; denn dann haben Sie keine echte Abwägung. Es kann durchaus sein, dass Fidaxomicin nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen führt als Vancomycin. Das kann man aber eben nicht feststellen, wenn man diese Ereignisse, die aufgrund der Grunderkrankung entstehen, nicht herausrechnet. Ein ähnliches Beispiel – auch da wieder: Lernen aus früheren Nutzenbewertungen – ist Apixaban bei der Thromboseprophylaxe. Da gab es ein ähnliches Problem, und auch da musste das entsprechend herausgerechnet werden.

Nochmals herzlichen Dank, dass Sie jetzt Interaktionstests vorgelegt haben. Die Daten, die Sie vorgelegt haben, zeigen eigentlich noch einmal sehr eindrücklich, dass es völlig richtig ist, dass wir das gefordert haben. Denn Sie sehen genau bei der Gesamtheilung einen Hinweis auf eine Interaktion, wenn Sie sich jetzt eben die schweren rekurrenten Fällen vs. die nicht schweren Fälle anschauen. Da haben Sie selber in Ihren Auswertungen einen p-Wert von 0,18 beschrieben. In der Situation hätten Sie dann tatsächlich auch die Daten vorgelegt.

Wenn man sich die Effekte anschaut, dann stellt man fest, dass die sich eben auch unterscheiden. Sie unterscheiden sich nicht von der Qualität, sprich: statistisch signifikanter Unterschied. Das haben wir in unserer Bewertung auch entsprechend beschrieben. Wir gehen davon aus, dass hier ein Vorteil von Fidaxomicin vorliegt. Aber Ihnen wird sicherlich auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bekannt sein, in der ja nicht nur die Qualität des

Endpunktes, sondern auch die Größe des Effekts als notwendiges Kriterium für die Einstufung des Ausmaßes beschrieben wird – völlig unabhängig davon, ob man jetzt die Methodik des IQWiG verwendet, die der G-BA ja in seinen Beschlüssen nicht heranzieht. Also, man will auch wissen, wie groß der Effekt ist.

Zwischen dem Effekt, der bei der interessierenden Population „schwere rekurrente Fälle“ auftritt, und dem Effekt, den Sie bei den nicht schweren Fällen sehen, haben Sie deutliche Unterschiede. Ein Stellungnehmer hat hier das Maß NNT herangezogen. Sie sehen hier bei den schweren Fällen eine NNT von etwa 14, während Sie bei den nicht schweren Fällen eine NNT von etwa 9 sehen. Und das sind erst einmal Unterschiede, die man dann in der Feststellung des Ausmaßes gegebenenfalls berücksichtigt. Deswegen ist es notwendig, dass für die Entscheidung erst einmal nur einfach alle Daten vorliegen; dann kann man das beurteilen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Franzen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Wie gesagt, wir wollen nicht in eine methodische Diskussion einsteigen. Ich möchte nur noch einen Kommentar zu dem Endpunkt, dass sozusagen spezifische Dinge der Grundkrankheit erfasst worden sind, abgeben. Wenn Sie alle möglichen Krankheitssymptome wie Fieber – da kann man auch noch weiter gehen –, Fatigue oder wie auch immer in diese Wertungen mit einbeziehen, dann wird es natürlich schwierig, überhaupt Nebenwirkungen miteinander zu vergleichen. Sie haben aber selbst eben angeführt, dass es um Endpunkte geht, die durch einen spezifischen Endpunkt zur Morbidität erfasst werden. Das sind in der Tat nur die Diarrhö bzw. im Rezidiv das Wiederauftreten der Diarrhö und nicht sonstige gastrointestinale Erkrankungen. Deswegen kann ich Ihnen in diesem Kritikpunkt nach wie vor nicht folgen.

Hier die Diskussion darüber zu führen, ob man schon vorher hätte sehen können, dass diese Daten hätten vorgelegt werden müssen, ist, glaube ich, müßig. Deswegen haben wir die Daten ja sozusagen nachgereicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es Fragen von den Bänken? – Dann frage ich einmal die Kliniker. Herr Professor Wörmann, Herr Stallmach, wie sehen Sie die entsprechenden Dossiers, die Qualität und die Kritikpunkte, die geäußert worden sind? Die AkdÄ ist ja heute hier nicht vertreten, war aber in ihrer schriftlichen Stellungnahme auch zu dem Ergebnis gekommen, dass man schon von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgehen könne, ausgehen solle. Wie stellt sich das aus Ihrer Sicht dar? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum einen bin ich schon mal ein bisschen beruhigter, dass sich ein Teil der Hauptkritik, die es gab, weil da offensichtlich eine schwierige Interaktion zwischen IQWiG und pharmazeutischem Unternehmer stattgefunden oder nicht stattgefunden hat, jetzt offensichtlich ein bisschen aufgelöst hat, weil die Daten wohl nachgeliefert worden sind, und zwar in einer Art und Weise, die jetzt auch interpretierbar ist. Wie das vorher war, war das für uns nicht nachvollziehbar.

Betrachten wir das einmal von unserer Seite aus, von den hämatologischen, onkologischen Patienten. All diese sind schwer krank. Wir sehen da so gut wie keine milden Verläufe. Wir sehen Patienten, die komorbide sind, die schwer krank sind. Vor dem Hintergrund argumentieren wir. Deswegen hatten wir uns eingebracht und gesagt: Wir halten das für ein wichtiges Medikament.

Wenn ich, ohne Gefahr zu laufen, nie wieder von der Industrie gegrüßt zu werden, das sagen darf: Für uns ist das ein Reservemedikament in der Kategorie „wichtiges Reservemedikament“. Das ist ein Medikament, das zu haben wichtig ist, eben weil es Patienten gibt, die man nicht anders behandeln kann. Da ist für uns hochwichtig, dass die Rezidivrate langfristig gesenkt wird. Es ist wichtig, dafür zu sorgen, dass kein Patient, der zum Beispiel eine Leukämie hat, der noch einmal zwei schwere Therapien vor sich hat und dann wieder damit rechnen muss, dass es zum Rückfall kommt, diese Infektion bekommt. Wenn jemand allogen transplantiert wird, hochimmunsupprimiert ist und dann so eine Infektion kriegt, ist das mortalitätsträchtig. Insofern ist es gerade bei diesen Patienten mit schweren klinischen Verläufen wichtig, ein solches Medikament zu haben. Wir wissen, dass es Kliniken gibt, die es einsetzen, aber nicht routinemäßig.

Als dieses Medikament in der Nutzenbewertung aufgerufen wurde und wir fragten, warum es wichtig für uns ist, sagten unsere Kliniker, dass sie es für ein gut verträgliches Medikament halten. Es ist eine völlig unwissenschaftliche Behauptung, das zu sagen. Trotzdem muss man das so einstufen. Wir sehen wenige Nebenwirkungen, die ausdrücklich auf das Medikament zurückzuführen sind. Wir kennen natürlich die Daten. So war einer von uns, Herr Cornely, der im *Lancet* auch als Erstautor die eine Studie publiziert hatte, sehr intensiv mit dabei und bewacht das. Er ist nicht hier – wir haben ihn auch nicht mit hineingenommen wegen seiner Interessenskonflikte –, aber er hat große Erfahrungen mit dem Medikament und kann eine entsprechende Einstufung vornehmen.

Zusammenfassen ist zu sagen: Es ist ein wichtiges Medikament. Es ist für uns kein Erstlinienmedikament. Es ist wichtig, das Medikament zu haben. Es ist gut verträglich, und die Senkung der Rezidivrate ist für uns ein wichtiger Zusatznutzen.

Wir haben intensiv auch mit der AkdÄ diskutiert, die sich ja sehr ausführlich, auch mit Rechnereien, damit beschäftigt hat. Wir neigen nicht dazu, jetzt einen Stempel draufzudrücken. Aber das, was sie ausgerechnet haben, können wir gut nachvollziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Stallmach, bitte.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Das Problem für mich als Kliniker ist, dass wir bei einem Medikament, das gegen Clostridium-difficile-Infektionen eingesetzt werden soll oder eingesetzt werden kann, nun wirklich über ein sehr großes Spektrum sprechen. Es gibt Menschen, Patienten, die haben sehr leichte Durchfälle; da ist das Vernünftigste, das auslösende Agens, die antibiotische Therapie, zu beenden. Dann gibt es Patienten, die etwas schwerere Verläufe haben. Und dann – das ist das, was uns beide eint – gibt es schwerkranke Patienten und Patienten mit Komorbiditäten, die an einer Clostridium-difficile-Infektion sterben. Das heißt, wir reden hier nicht über Durchfall, sondern wir reden über eine Infektionskrankheit, die Mortalität mit sich bringt. Das ist statistisch in den verschiedensten Studien gut abgesichert. Die Patienten sterben in der Regel nicht an der ersten Infektion; sie sterben an der rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektion. Für diese Patienten ein zweites Medikament, ein Reservemedikament, insbesondere ein Medikament zu haben, das zu einer niedrigeren Rezidivrate führt – ich sage noch einmal: Rezidive bestimmen Mortalität –, ist für den Kliniker, für den im Krankenhaus tätigen Arzt von hohem Nutzen. Das ist der eine Aspekt.

Der zweite Aspekt ist, dass wir alle betroffen sind vor dem Hintergrund der sogenannten Problemkrankenhauskeime. Dazu gehören zum Bespiel die Vancomycin-resistenten Enterokokken. Wir wissen, dass heutzutage etwa 5 Prozent der Menschen diese Vancomycin-resistenten Enterokokken in sich tragen. Das ist für den Gesunden kein Problem. Aber für den älteren Patienten, für den Patienten mit malignen Erkrankungen kann dieses zum Problem werden, insbesondere wenn die Vancomycin-resistenten Enterokokken ins Blut kommen. Das führt dann zur Sepsis, zur Blutvergiftung. Das heißt, Behandlungsstrategien, die langfristig darauf abzielen, den Anteil der VRE, der Vancomycin-resistenten Enterkokken, zu begrenzen, möglicherweise sogar abzusenken, sind wertvoll. Deshalb tritt die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, als dessen Sprecher ich hier heute sitze, dafür ein, dass für ausgewählte Patienten dieses Medikament verfügbar sein muss. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stallmach. – Frau Eckhardt, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Eckhardt: Ich habe eine Frage bezüglich des letzten Aspektes, auf den Sie ja schon eingegangen sind, Herr Professor Stallmach, nämlich wie Sie den Endpunkt der Reduktion der Vancomycin-resistenten Enterokokken aus klinischer Sicht einschätzen. Sie haben ja gerade schon gesagt, Sie sehen das Produkt dann doch eher als Reservemedikament. Meine Frage lautet: Wenn es doch einen positiven Effekt auf die Entwicklung der Resistenzen hat, ist es dann noch richtig, das Medikament nur als Reservemedikament anzusehen?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Vielen Dank für die Frage, Frau Eckhardt. Ich habe nicht den Begriff „Reservemedikament“ verwandt. Ich vertrete die Auffassung, dass Antibiotika – zu denen gehört Fidaxomicin ohne Zweifel – so restriktiv wie möglich eingesetzt werden sollen. Als Neu-Ostdeutscher/Alt-Westdeutscher sehe ich mit großer Genugtuung, dass in Ostdeutschland die Rate von rezeptierten Antibiotika viel niedriger ist als in Westdeutschland. Deshalb haben wir im Osten auch weniger Resistenzprobleme. Das ist statistisch gut abbildbar. Ich glaube, dass es bei der Clostridium-difficile-Infektion eine Stufentherapie gibt. Für schwerstkranke Patienten, Patienten mit Komorbiditäten, Patienten, bei denen aufgrund der Schwere der Grunderkrankung die Antibiotika-Therapie nicht abgesetzt werden kann – denken Sie an Patienten mit Lungenentzündungen, die beatmet werden müssen; die müssen Sie antibiotisch behandeln – ist Fidaxomicin das Medikament der ersten Wahl, also nicht Reservemedikament, sondern im Sinne von abgestuftem Vorgehen eben ein Zweitlinienmedikament.

Die VRE-Problematik, um darauf zu sprechen zu kommen, ist das Ergebnis einer Unkultur über viele Dekaden. Je häufiger Sie Vancomycin einsetzen, desto größer wird die VRE-Problematik sein. Das werden Sie nicht kurzfristig innerhalb von Wochen oder Monaten erfassen können. Das werden Sie in Jahren, in Dekaden messen können. Wenn wir eine VRE-Problematik von 10, 15 oder 20 Prozent haben – die Schätzungen für 2020, 2030 gehen in diese Richtung –, dann wird es problematisch. Deshalb ist es unsere Aufgabe, jetzt Strategien zu wählen, um diese zu begrenzen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es geht in dieselbe Richtung: Letztendlich fehlen die Daten, um das in die Nutzenbewertung einzuschließen. Wir haben nicht genug Daten, die zeigen, dass wir durch eine alternative Strategie, wenn wir Fidaxomicin als Erstlinientherapie einsetzen, nicht andere Resistenzprobleme kriegen. Solange wir das nicht ha-

ben, kann das hier, glaube ich, nicht in die Nutzenbewertung einfließen, auch wenn diese mittelfristige Strategie, wie Professor Stallmacher sagte, eine gute Strategie ist. Aber da die Daten nicht vorhanden sind, geht es, glaube ich, in diesem Fall nicht in die Nutzenbewertung ein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann, Herr Professor Stallmacher. – Herr Lack, die Frage hatte sich erledigt?

Herr Lack: Ich glaube, die Frage wurde jetzt beantwortet. Es war immer die Rede von Reservemedikament: erste Wahl bei schweren Patienten, aber in der Gesamtheit vielleicht Reserve. Ich wollte da nur noch mal nachhaken.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können es nennen, wie wir wollen. Wir können über Erst- und Zweitlinientherapie reden oder über Reservemedikament. Es geht, glaube ich, darum, dass wir an erster Stelle Vancomycin haben. Wir haben eine ganze Reihe von Patienten, bei denen das nicht einsetzbar oder im Rezidiv nicht einsetzbar ist, und da kann man es als Zweitlinie nehmen. Aber das heißt trotzdem, dass es Patienten gibt, die es an erster Stelle bekommen, auch wenn es von vornherein Kontraindikationen gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Als gerade die Vancomycin-resistenten Enterokokken angesprochen worden sind, hörte sich das so an, als gäbe es einen Beweis dafür, dass diese unter Fidaxomicin seltener auftreten: Bei der hier interessierenden Population, also Vergleich Fidaxomicin vs. Vancomycin bei den schweren oder rekurrenten Verläufen, haben Sie keinen Vorteil von Fidaxomicin gesehen. Sie sehen den nur bei den nicht schweren Verläufen. Sie haben die Erhebung überhaupt auch nur in einer der beiden Studien gemacht. Das kann ja sein, das ist okay. Aber Sie haben natürlich größere methodische Probleme, weil Sie nur bei weniger als der Hälfte der Fälle überhaupt die entsprechenden Daten haben. Bei der eigentlich interessierenden Population haben Sie noch nicht einmal bei einem Drittel der Patienten die Daten. Das alles ist erstens nicht interpretierbar, und zweitens ist in der interessierenden Population kein Vorteil nachweisbar. Also, denke ich, sollte man ein bisschen zurückhaltend sein mit der Behauptung, dass Sie genau bei den Fällen, über die wir reden – Patienten mit schweren Verläufen –, einen Vorteil bezüglich des Entstehens bzw. Nichtentstehens Vancomycin-resistenter Enterokokken hätten.

Ergänzend möchte ich darauf hinweisen, dass im Risk-Management-Plan das Entstehen von Resistenzen für Fidaxomicin ein wichtiges Thema ist. Also, selbst wenn man etwas für Vancomycin weiß, weiß man nichts für Fidaxomicin. Ich denke, es wäre im Sinne der Patienten, ein bisschen mehr Zurückhaltung an der Stelle zu zeigen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich stimme Ihnen im Prinzip zu, dass es natürlich kein primärer Zielpunkt in diesen Studien war und dass es natürlich noch keine Daten gibt, ob auch Fidaxomicin eine Resistenzentwicklung durchmachen muss. Aber der Unterschied zu Vancomycin, der natürlich ganz eminent ist, ist, dass Vancomycin ein Medikament ist, welches als enterale Therapie zur Therapie der Clostridium-difficile-Infektion und als parenterale Therapie für eine Reihe von Problemerkrankungen eingesetzt wird. Wenn es dann zu einer Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken kommt, Sie aber einen parenteralen Einsatz des Vancomycins brauchen, wird es problematisch. Bei einer Endokarditis mit

Vancomycin-resistenten Enterokokken haben Sie wirklich ein Problem. Da besteht zwischen Vancomycin und Fidaxomicin natürlich ein großer Unterschied. Fidaxomicin ist ein Medikament, welches nur zur enteralen Therapie der Clostridium-difficile-Infektion eingesetzt wird und nicht als parenterales Medikament für eine Endokarditis oder was auch immer. Das heißt, das kann man natürlich so nicht miteinander vergleichen. Deswegen ist der Hinweis, den Sie geben, von der methodischen Seite her richtig, von der medizinischen inhaltlichen Seite kann ich mich dem leider gar nicht anschließen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ich ziehe meine Frage an diesem Punkt zurück; denn jetzt sozusagen weiter in die Frage der Resistenzen zu gehen, ist vielleicht für die vorliegende Bewertung nicht in letzter Konsequenz relevant. Wie Sie ja schon gesagt haben: Wir können es nicht einbeziehen und hier kein Ergebnis dazu haben.

Bloß noch einmal ganz kurz prinzipiell dazu: Es ist natürlich klar, dass sich eine entsprechende Situation erst mit der Anwendung entwickelt. Es ist eben für ein Antibiotikum immanent, dass es von der Art und Weise, wie es angewendet wird, und nicht nur durch die Substanz an und für sich bestimmt wird. Insofern bringt es auch nichts, das hier fortzuführen. Ich ziehe meine Frage zurück.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Aber das ist natürlich bei jedem neuen Antibiotikum so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das liegt in der Natur der Sache, ja. – Weitere Fragen? – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich würde gerne noch einmal auf Ihre Anmerkungen rekurrieren. Mich hat bei dieser Studie so ein bisschen irritiert, dass Sie da einen weit gesteckten Rahmen von Patienten haben, ungefähr ein Drittel unter Antibiotika-Therapie, aber ich dazu keine Zahlen finde. Vielleicht können Sie mir da helfen: Zahlen zu den Patienten, bei denen die Erkrankung leicht ist und man es absetzen können hätte, und zu den Patienten, bei denen man eben die Antibiotika-Therapie nicht absetzen konnte. Also mir stellt sich die Frage: Ist es eigentlich so klar, dass das alles Patienten waren, bei denen man Antibiotika nicht absetzen konnte?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Vielen Dank für die Frage. Ehrlich gesagt, ich bin völlig bei Ihnen. Ich finde, die durchgeführten Studien sind zur Beantwortung der Frage problematisch, weil wir uns jetzt mit Subgruppenanalysen beschäftigen, was immer schwierig ist. Ich persönlich hätte mir eine Studie gewünscht, in die schwerkranke Patienten, Patienten mit rezidivierenden Infektionen, Patienten mit Komorbiditäten aufgenommen werden, und dass wir dann in dieser Studie – das ist jetzt eine Spekulation – einen klaren Vorteil für Fidaxomicin gesehen hätten.

Jetzt haben wir zwei Studien, führen die verschiedene Populationen zunächst zusammen, und finden, wenn wir diese Populationen wieder auseinanderdifferenzieren, für die Patienten mit schweren Infektionen, für die Patienten mit rekurrenten Infektionen bzw. für die Patienten, die Sie angesprochen haben, bei denen das Antibiotikum nicht abgesetzt werden kann aufgrund onkologischer Nebenerkrankungen etc., für Fidaxomicin einen Vorteil, was das Gesamtergebnis Heilung bzw. erniedrigte Rezidivrate betrifft. Mein Wunsch wäre gewesen,

das mit einer engeren und sauber definierten Studienpopulation nachzuweisen. Das ist nicht gemacht worden, und daher müssen wir die Daten so zur Kenntnis nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Frage war auch an den pU gerichtet.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Es ist natürlich letztendlich immer die Frage des klinisch behandelnden Arztes, ob er in einer klinischen Situation ist, für die es eigentlich die Empfehlung gibt, eine antibiotische Therapie beim Auftreten einer Clostridium-difficile-Infektion abzusetzen. Ob er das klinisch verantworten kann, können Sie natürlich nie in einem Studienprotokoll vorschreiben. Wenn der Kliniker der Meinung ist, dass der Patient eine antibiotische Therapie braucht, sei es, weil er eine Pneumonie, eine Endokarditis oder eine Meningitis hat, kann er es nicht absetzen. Es gibt ja eine Vielzahl von klinischen Situationen, in denen zwar die Empfehlung sein mag, eine antibiotische Therapie abzusetzen, aber in der der Patient stirbt, wenn Sie das tun. Das heißt, die Frage, ob der Arzt die antibiotische Therapie absetzt, ist eine klinische Einzelfallentscheidung, die Sie nicht im Studienprotokoll vorschreiben können.

Frau Dr. Grell: Dieses autistische Denken in der Medizin, denke ich, kann man in Protokollen definieren, so wie man es in Leitlinien auch definieren kann. Also ganz so pessimistisch sehe ich das nicht.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Die Leitlinie sagt: Setzen Sie die antibiotische Therapie beim Auftreten einer Clostridium-difficile-Infektion ab. Ich glaube, die Kliniker werden mir bestätigen, dass es viele klinische Situationen gibt, in denen das nicht möglich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Beide haben recht.

(Heiterkeit)

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt ein wegweisender Hinweis. Der hilft dann bei der Entscheidungsfindung heute nach der Sitzung. Danke schön. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe in dem Zusammenhang noch eine Frage. Sie haben ja in Ihrem Dossier für den Endpunkt „Heilung“, den wir aus den beschriebenen Gründen nicht herangezogen haben – also wir haben ihn nicht nicht berücksichtigt, sondern wir haben ihn nicht herangezogen und das begründet; das lässt sich in der Bewertung nachlesen –, Interaktionstests, und die zeigen eine Interaktion für die antibakterielle Begleittherapie mit einem Wert von 0,02. Wie sieht das denn für die Gesamtheilung aus? Wenn ich Ihre nachgereichten Unterlagen, also Anlage 2, in der Kürze der Zeit richtig gelesen habe, haben Sie das für den Endpunkt gar nicht ausgewertet, obwohl Sie sich in Ihrer Stellungnahme diesem Endpunkt anschließen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Einen kleinen Moment, bis ich das in der Vielzahl der Unterlagen gefunden habe.

(Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma) blättert in seinen Unterlagen)

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir vermerken im Protokoll: Herr Professor Franzen sucht.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Also, im Dossier, Modul 4A, auf Seite 118 können Sie das nachlesen.

Herr Dr. Kaiser: Nein, das kann ich leider nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Er sagt, im Dossier auf Seite 114 könne man das nachlesen. Herr Kaiser sagt: Nein.

Herr Dr. Kaiser: Das ist genau das, auf das ich hingewiesen habe. Sie haben im Dossier zum Endpunkt „Heilung“ eine Interaktion vorgelegt. Sie schließen sich in der Stellungnahme dem Endpunkt „Gesamtheilung“ an. Dann sagen Sie in Ihrer Stellungnahme, dass Sie Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorgelegt und für die Teilpopulation nachgereicht haben. Das ist Ihre Anlage 2 in der Stellungnahme. Dort finde ich keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtheilung“. Aber noch einmal: Es ist eine umfangreiche Anlage. Ich kann mich in der Kürze der Zeit vertan haben. Aber vielleicht weisen Sie dann darauf hin, wie das Ergebnis für die Gesamtheilung ist.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich schaue nach; vielleicht machen Sie in der Zwischenzeit weiter.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe mich immer gefragt: Welche Patienten behandle ich eigentlich ambulant? Könnten Sie vielleicht Abgrenzungskriterien für ambulant und stationär zu behandelnde Patienten nennen?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Das ist eine ganz schwierige Frage. Meine Antwort soll für die Allgemeinheit und nicht für den individuellen Patienten gelten. Patienten, die ein höheres Lebensalter haben, Patienten, die relevante Komorbiditäten haben, chronische Erkrankungen, Patienten, die eine Immunsuppression haben, Patienten, die durch eine Clostridium-difficile-Infektion in ihren Vitalparametern beeinträchtigt sind, also die zum Beispiel einen erniedrigten Blutdruck haben, Patienten, die eine verschlechterte Nierenfunktion aufgrund des Flüssigkeitsvolumens haben, müssen stationär behandelt werden. Dann gibt es noch eine Gruppe von Patienten, die, wenn sie sich primär präsentieren, vielleicht nicht so aussehen, als ob sie stationär behandelt werden müssen, die aber aufgrund ihrer Grunderkrankung, zum Beispiel eine hämatologische Erkrankung oder Immunsuppression bei chronisch-entzündlicher Erkrankung, ein erhebliches Risikopotenzial haben und bei denen eine stationäre Therapie eingeleitet werden sollte. Wenn nach Einleitung der stationären Therapie eine Konsolidierung, eine Stabilisierung zu beobachten ist, wird der Patient schnell in den ambulanten Bereich überführt. Dies war der Versuch einer Antwort. Ich hoffe, dass er Sie zufrieden stellt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz dazu. Es ist insofern eine schwierige Gemengelage, weil das eigentlich unbeliebte Patienten sind. Sie sind auf Station aufwendig und teuer, weil, wenn diese Patienten alleine liegen müssen, Betten teilweise gesperrt werden müssen. Einer unserer Kollegen, der eine Stellungnahme abgegeben hat, hat darauf hingewiesen, dass diese Clostridium-Patienten kostenträchtig sind. Das ist bei Clostridium-difficile-Patienten ebenso, weil sie zum Teil alleine liegen müssen. Der hauptbeschränkende Faktor für unsere Patienten ist die Diarrhö. Wenn die Patienten massiv Flüssigkeit verlieren, dann

müssen sie stationär aufgenommen werden. Die Infektion ist oft auch so beherrschbar, aber der kritische Punkt ist, dass sie Kreislaufprobleme bekommen. Das ist die Indikation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Aber nicht drei Stühle pro Tag und 200 ml?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Das sind die schweren Verläufe mit wirklich massivem Flüssigkeitsverlust.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachdem wir uns über die drei Stühle pro Tag und 200 ml unterhalten und so einige Minuten über die Zeit gerettet haben, frage ich: Herr Franzen, können Sie uns die noch ausstehende Antwort geben?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Können Sie mir noch einmal helfen? In unserer nachgereichten Stellungnahme war von dem, was Sie gerade gesagt haben, nicht die Rede.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: In Ihrer nachgereichten Stellungnahme machen Sie Folgendes: Sie schließen sich erst dem Endpunkt „Gesamtheilung“ an und legen dann für die Zielpopulation – also die Frage, die Sie eigentlich beantworten wollen – die Daten vor. So weit alles gut. Dann sagen Sie im zweiten Schritt: Außerdem hat das IQWiG bemängelt, dass es keine Subgruppenanalysen für die interessierende Population gibt. Das legen wir jetzt vor, Anlage 2. So weit auch gut. Das Problem ist nur: Ich finde in Anlage 2 keine Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Gesamtheilung“ für die interessierenden Effektmodifikatoren. Noch einmal: Ich kann mich aufgrund der Größe der Anlage vertun. Aber vielleicht haben Sie auch einfach nur Subgruppenanalysen für die ursprünglichen Endpunkte des Dossiers gemacht und nicht für den, dem Sie sich jetzt eigentlich in Ihrer Stellungnahme angeschlossen haben.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich glaube, die Problematik liegt darin, dass ein Teil der Subgruppenanalysen natürlich schon in dem Dossier enthalten ist, zum Beispiel die Subgruppenanalysen genau für diesen Endpunkt. Diese sind natürlich in der Stellungnahme nicht noch einmal aufgeführt; dann wären sie ja zweimal da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Eben haben Sie gesagt, dass Sie den Endpunkt „Gesamtheilung“ im Dossier gar nicht dargestellt haben. Was haben Sie denn jetzt gemacht?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Die Subgruppenanalysen für die Subgruppe im Dossier ist nicht für die Gesamtheilung, sondern immer nur für die Heilung und für die Rezidivrate, und in der nachgereichten Stellungnahme haben wir an keiner Stelle gesagt, dass wir das für diese Subgruppen getan haben, sondern nur, wie das IQWiG es vorgeschlagen hat, für die Gesamtheilung diese Gruppen einmal zusammengefasst, da Sie richtigerweise moniert haben, dass das aus den Daten, so wie sie vorgelegt waren, nicht möglich war, weil natürlich nicht sicher war, wie groß die Überlappung der Gruppe der Patienten mit schweren und/oder rezidivierenden Verläufen ist. Das ist ja eine Gruppe, die so kombiniert, so zusammensetzt ist, dass man, wenn man sie nicht genau definiert, nicht weiß, wie viele derer, die

schwer sind, rezidivieren. Diese zusammengefasste Auswertung ist in der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Dr. Kaiser: Darf ich dann zusammenfassen, dass Sie sich in Ihrer Stellungnahme eigentlich der Festlegung auf den Endpunkt „Gesamtheilung“ anschließen – Zitat Herr Tuschl –, dass Sie in den nachfolgenden Subgruppenanalysen das aber wieder verlassen und dann für die Gesamtheilung nicht die Subgruppenanalysen vorlegen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Also für die Gesamtpopulation ist es – –

Herr Dr. Kaiser: Nicht für die Gesamtpopulation, für die Teilpopulation. Sie legen doch in Anlage 2 die Subgruppenanalysen für die interessierende Population, für die Teilpopulation schwere oder rekurrente Fälle, vor.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Genau.

Herr Dr. Kaiser: Aber nicht für den Endpunkt „Gesamtheilung“.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das ist richtig.

Herr Dr. Kaiser: Aber warum, wenn Sie doch eigentlich vorher und auch in Ihrer Stellungnahme sagen, dass der Endpunkt ein relevanter ist und dass man das darauf basieren kann? Das verstehe ich nicht.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Weil die Anlage 2, die einen solch großen Umfang hat, sich sozusagen auf den Punkt der IQWiG-Bewertung bezieht, dass Sie gesagt haben: Es wäre aber schön gewesen, wenn noch zu dieser Subgruppe und dieser Subgruppe und dieser Subgruppe die Analysen vorgelegt werden. Diese Analysen lagen auch schon zur Erstellung des Dossiers vor, sind aber der Übersichtlichkeit halber nicht ins Dossier eingeflossen. Das ist die gesamte Anlage 2. Dann ist eine Teilanalyse aufgrund dieser Teilpopulation in Patienten mit schwerer, in Patienten mit rekurrenter und in Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter Infektion neu gefahren worden, so wie es das IQWiG gefordert hat. Die sind in Anlage 1 hinterlegt.

Herr Dr. Kaiser: Dann nur zusammengefasst – der Sachstand ist ja jetzt erst einmal klar –: Das heißt, Sie haben für den am besten interpretierbaren Endpunkt zur Heilung, nämlich „Gesamtheilung“ – die Probleme der anderen beiden haben wir ja beschrieben –, auch mit der Stellungnahme keine Subgruppenanalysen vorgelegt, obwohl Sie für Einzelkomponenten statistisch signifikante Interaktionen sehen. Ist das die Zusammenfassung?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Fragen? Anmerkungen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Vielleicht noch ein Kommentar. Dies ist auch in der Stellungnahme des IQWiG nicht eingefordert worden.

(Zuruf von Herrn Dr. Kaiser)

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, wir brauchen uns hier nicht gegenseitig die Dinge vorzulesen. Das führt, glaube ich, nicht weiter. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? Pati-

entenvertretung, haben Sie noch Fragen? – Dann würde ich dem pU, den Stellungnehmern, auch dem vfa, einfach noch einmal die Gelegenheit geben, kurz zusammenfassend die Punkte, die wir hier besprochen haben, Revue passieren zu lassen, damit wir es aus Ihrer Sicht im Protokoll haben.

Herr Nell hatte sich jetzt noch mit einer Frage gemeldet. Danach würden wir so verfahren, wie eben beschrieben. Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Entschuldigung, dass ich mich so spät gemeldet habe. Es gibt noch eine Frage zu den Patientenzahlen. Wir haben praktisch versucht, Ihre Berechnungen im Dossier anhand unserer Zahlen nachzuvollziehen, und dabei kommen wir insbesondere bei der Gruppe der medizinisch Therapierten, die, glaube ich, bei Ihnen mit B bezeichnet wird, auf eine ziemliche Diskrepanz. Uns würde jetzt interessieren – vielleicht könnten Sie das kurz darlegen –, wie Ihre Datengrundlage gewesen ist. Sie beziehen sich ja da auf Angaben von IMS Health. Könnten Sie vielleicht noch kurz ein paar Ausführungen dazu machen?

Frau Dr. Richter (Astellas Pharma): Wir hatten in unserem Dossier zwischen ambulanten und stationären Fällen differenziert. Die stationären Fälle sind über die DRGs relativ gut zugänglich. Da kann man in den Qualitätsberichten und beim Statistischen Bundesamt relativ gut dokumentierte Daten finden. Bei den ambulanten Fällen haben wir eine Auswertung von IMS Health benutzt, welche ein Panel von Ärzten haben, die immer im Quartal dokumentieren, was sie mit welcher Diagnose verordnen. Daraus wird für die Bundesrepublik hochgerechnet auf die Diagnose „CDI-Infektion im ambulanten Bereich“. Das war in dem Fall in dieser Datenbank verknüpft mit der Frage, was für eine Therapie daraus erfolgt ist. Wir haben dabei gesehen, dass zum Teil gar keine Therapie erfolgt ist. Das sind wahrscheinlich die sehr leichten Fälle, wo man entweder das Antibiotikum absetzt oder, wie wir vermuten, teilweise gar nicht richtig diagnostiziert, einfach nur einen Verdacht auf CDI hat; zugleich sind die Verordnungen von Metronidazol bzw. Vancomycin mit dieser konkreten Diagnose verknüpft worden.

Wir haben diesen Weg gewählt, weil wir aus den Verordnungszahlen von Metronidazol oder Vancomycin im ambulanten Bereich überhaupt nichts ablesen können. Beide sind nämlich für sehr viele Infektionskrankheiten zugelassen, also nicht nur für CDI. Man kann also nicht einfach sagen: Soundso viel Verordnungen entsprechen soundso viel Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ambulant im Krankenhaus ist also nicht erfasst?

Frau Dr. Richter (Astellas Pharma): Ambulant im Krankenhaus ist nicht separat erfasst. Nein.

Herr Dr. Nell: Ist also gar nicht erfasst bei den IMS-Health-Zahlen?

Frau Dr. Richter (Astellas Pharma): Soviel ich weiß, handelt es sich dabei nur um ambulante, also niedergelassene Ärzte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt frage ich noch einmal: Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann versuche ich einfach einmal, aus meiner Sicht – damit kann man das

vielleicht ein bisschen abkürzen – zusammenzufassen, was Herr Professor Wörmann und Herr Professor Stallmach gesagt haben.

Reservemedikament nicht im Sinne von Reserve, die nur in manchen Fällen eingesetzt wird, sondern Reservemedikament in Sinne der Definition, dass es auch eingesetzt werden kann für eine Gruppe schwerstkranker multimorbider Patienten, bei denen sozusagen eine akute Bedrohung durch Tod vor der Tür steht, gut anwendbar – so hatte einer von Ihnen gesagt –, keine signifikanten Nebenwirkungspotenziale, die in irgendeiner Form in der klinischen Praxis für Probleme sorgen, immer a) in Ansehung des Schweregrades der Erkrankung und b) des multimorbiden Zustandes der Patienten.

Beide hatten gesagt, dass, wenn man von der Studienlage her eine Fokussierung auf diese Gruppe der schwerstkranken Multimorbiden vorgenommen hätte, sicher relativ eindeutig auch ein außerordentlich positiver Nutzen am Ende wahrscheinlich feststellbar gewesen wäre. So hatte ich mir das hier notiert. Sie müssen mich berichtigen, wenn es nicht stimmt. Es sind eben jetzt durch die Vermischung unterschiedlicher Gruppen, die in die Betrachtung, in die Studien einbezogen worden sind, Unschärfen in die Ergebnisse gekommen, die eben das überlagern, was Sie beide übereinstimmend für die Gruppe der schwerstkranken Patienten aber in Ihren Wortbeiträgen als positiven Nutzen gesehen haben.

Ich glaube, das war, einigermaßen verkürzt dargestellt, das, was Sie gesagt haben. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hätte jetzt nicht in die Zukunft geschaut, was dabei hätte herauskommen können. Aber inhaltlich ist es das, hinter dem ich stehe.

Vielleicht noch kurz zum Vorgehen hier: Ich leide immer in diesen Anhörungen, wenn ich Sorge habe, dass ein Medikament, das wir grundsätzlich für sinnvoll halten, aus methodischen Gründen zerpflückt wird, auch wenn auf allen Seiten irgendwo jemand recht haben kann. Mein Punkt ist jetzt – da stehe ich im Moment –: Ich kann noch nicht genau verstehen, was von dem, was vonseiten des Unternehmers nachgereicht worden ist – Daten, die wir gar nicht haben –, akzeptabel ist und wo noch Lücken aus Sicht des IQWiG sind. Ich weiß nicht, wie Sie damit umgehen können. Für uns wäre es hilfreich, wenn sich irgendjemand hinsetzen würde und einmal kurz auflisten könnte, wo noch wirklich inhaltliche Differenzen da sind, wo Daten nicht ausreichend da sind oder wo es nur um methodische Diskussionen geht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir werden die Daten selbstverständlich dann in den Bewertungen, die wir hier anzustellen haben, sichten, entsprechend auswerten und schauen, wie weit sie reichen.

Wer möchte vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers Stellung nehmen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Wenn ich noch ein abschließendes Statement vonseiten der Firma geben darf: Ich glaube, ein bisschen der Problematik der letzten 20 Minuten ist dadurch entstanden, dass in der Bewertung des IQWiG ein neuer Parameter, dem wir uns zwar anschließen, der aber trotzdem im Sinne der Nutzenbewertung für dieses Präparat neu gewesen ist, hereingekommen ist. In der Beratung, die wir mit dem G-BA gehabt haben, sind uns die Endpunkte alle einzeln als patientenrelevante Endpunkte genannt worden und ist uns eben gerade kein kombinierter Endpunkt genannt worden. Dementsprechend hatten wir auch im Dossier diesen kombinierten Endpunkt nicht gewählt.

Ich möchte noch einmal – Herr Tuschl hat es am Anfang schon einmal bemerkt; das haben die Kliniker ja auch bestätigt – sagen: Wenn man den vom G-BA selbst genannten patientenrelevanten Endpunkt rezidiv singulär betrachtet, kommt sogar ein erheblicher Zusatznutzen heraus. – Wie man das jetzt klinisch bewertet, ob man sagt: Natürlich ist es für die Gesamtschau des Patienten an sich relevant; er muss geheilt sein und darf kein Rezidiv haben – – Das macht natürlich in der klinischen Situation in der Kombination Sinn. Aber ein Teil dieser methodischen Diskussion ist jetzt durch diesen unterschiedlichen Ansatz – soll man die Endpunkte separat betrachten, wie uns das der G-BA geraten hatte, oder soll man das kombinieren, wie das IQWiG das jetzt aus den Daten errechnet hat – entstanden.

Nichtsdestotrotz gehen wir davon aus, dass wir den Hauptkritikpunkt, wie wir ihn aus der IQWiG-Bewertung gelesen haben – dort ist ein Zusatznutzen für Fidaxomicin festgestellt worden, der dann, weil die Nebenwirkungen nicht in den relevanten Teilpopulationen präsentiert worden sind und ein negativer Effekt für die Teilpopulationen nicht ausgeschlossen werden konnte, wegsaldiert wurde –, in unserer Stellungnahme zu 100 Prozent ausgeräumt haben. Alle unerwünschten Ereignisse, also Serious Adverse Events, Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Ereignisse generell, sind jetzt insgesamt sowohl für die schweren als auch für die rezidivierenden Fälle als auch für die gepoolte Population dargestellt worden. Das heißt, dieses, so könnte man sagen, Wegsaldieren des zuvor festgestellten Zusatznutzens ist nach unserer Meinung jetzt vollständig ausgeräumt, sodass wir von einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin ausgehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ob die Wegsaldierung damit vollständig ausgeräumt ist, entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss. Faktum ist jedenfalls, dass die Daten zu den Nebenwirkungen, zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt worden sind.

Ich möchte an der Stelle, Herr Franzen, nur der guten Ordnung halber und der Fairness halber sagen, dass es in der Tat so ist, dass der G-BA in den Beratungsgesprächen keinen kombinierten Endpunkt in den Raum gestellt hat, sondern gesagt hat: Untersucht das einzeln – kombinieren kann man immer noch –, statt gleich von vornherein von einer Kombinationsbetrachtung auszugehen. Insofern muss ich Ihnen an dem Punkt, wenn es denn um die Frage geht, wer hätte was voraussehen können, ausdrücklich recht geben. Es ist im Beratungsgespräch ausdrücklich so gesagt und auch protokolliert worden.

Vfa, möchten Sie noch in irgendeiner Form Ihre schriftliche Stellungnahme ergänzen? – Das ist nicht der Fall.

Dann möchte ich mich bei allen Teilnehmern dieser Anhörung bedanken. Wir werden jetzt auf der Basis dieses mündlichen Anhörungsprozesses und der nachgelieferten Unterlagen des pU die entsprechenden Bewertungen hier im Gemeinsamen Bundesausschuss zu treffen haben.

Danke für die Mühe, dass Sie gekommen sind. Danke für die Argumentation und für die Disputationen, die wir hier führen konnten. Bis zum nächsten Mal! Auf Wiedersehen! Danke.

Schluss der Anhörung: 14.24 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-01-15-D-051 Fidaxomicin

Stand: April 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO	
Fidaxomicin (2012-B-007) **zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Vancomycin, Metronidazol, Teicoplanin …
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	entfällt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	entfällt
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇨ *Aufbereitung der Evidenz*
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	entfällt
6. […] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	entfällt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Auszug)	
Wirkstoff **ATC-Code** **Ggf. Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation/SmPC)
Fidaxomicin	DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.
Metronidazol P01AB01	Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol angezeigt [...] • Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen
Vancomycin J01XA01	zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen: • antibiotikabedingter pseudomembranöser Enterokolitis (z.B. durch Clostridium difficile) • Staphylokokken-Enterokolitis
Teicoplanin J01XA02.	Durch grampositive Erreger verursachte mittelschwere und schwere Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) […] • des Magen-Darm-Traktes (z. B. pseudomembranöse Enterokolitis)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V

Vorgang: Fidaxomicin

(A-015)

Datum: 13.03.2012

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Clostridium difficile Infektionen/Clostridium difficile assoziierte Diarrhö“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2012 eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 84 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien	
Bauer (2009): European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI)	Recommendations for the treatment of CDI: • <u>Mild CDI:</u> In the case of mild CDI (stool frequency < 4 times daily; no signs of severe colitis), clearly induced by the use of antibiotics, it is acceptable to discontinue the inducing antibiotic and observe the clinical response, but patients must be followed very closely for any signs of clinical deterioration and placed on therapy immediately if this occurs. • In all cases other than mild CDI medical treatment for CDI should be started. Antibiotics may be started while awaiting diagnostics when there is sufficient clinical suspicion. We recommend treatment of an initial episode of CDI with the following antibiotics, according to disease severity (implementation category between brackets), when oral therapy is possible: o non-severe: metronidazole 500 mg tid orally for 10 days (A-I) o severe: vancomycin 125 mg qid* orally for 10 days (A-I) <u>Note</u>: *CDI is judged to be severe when one or more of the markers of severe colitis mentioned under ‘definitions’ is present. It is unclear whether moderate disease in a patient with other unfavourable prognostic factors, such as advanced This is left to the judgment of the treating physician. There is no evidence that various genotypes of C. difficile should be treated differently if disease severity does not differ.* • When oral therapy is impossible, we recommend the following antibiotics, according to disease severity (implementation category between brackets): o non-severe: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10 days (A-III) o severe: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10 days (A-III) + intracolonic vancomycin 500 mg in 100 mL of normal saline every 4–12 h (C-III) and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube (C-III) Recommendations for medical treatment of recurrent CDI: • We recommend treatment of recurrent CDI with the following antibiotics (implementation category between brackets): o First recurrence: See Recommendations for medical treatment of initial CDI. o Second recurrence and subsequent recurrences: ▪ If oral therapy is possible: vancomycin 125 mg qid* orally for at least 10 days (B-II) and consider a taper/pulse strategy (B-II) • If oral therapy is impossible: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10–14 days (A-III) + retention enema of vancomycin 500 mg in 100 mL of normal saline every 4–12 h (C-III) and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube (C-III) ----------

	*Oral vancomycin may be replaced by teicoplanin 100 mg bid, if available.
DH (2008): Clostridium difficile infection: How to deal with the problem	<u>Recommendations:</u> Treat according to severity: • Mild and moderate CDI – oral metronidazole 400–500 mg tds for 10–14 days (LoE: A). • Severe CDI – oral vancomycin 125 mg qds for 10–14 days (LoE: A). In severe CDI cases not responding to oral vancomycin 125 mg qds, high-dosage oral vancomycin (up to 500 mg qds, if necessary administered via a nasogastric tube) +/- intravenous (iv) metronidazole 500 mg tds is recommended. The addition of oral rifampicin (300 mg bd) or iv immunoglobulin (400 mg/kg) may also be considered (LoE: C). • Life-threatening CDI – oral vancomycin up to 500 mg qds for 10–14 days via nasogastric tube or rectal installation plus iv metronidazole 500 mg tds. Such patients should be closely monitored, with specialist surgical input, and should have their blood lactate measured. Colectomy should be considered, especially if caecal dilatation is >10 cm. Colectomy is best performed before blood lactate rises >5 mmol/L, when survival is extremely poor (LoE: B). • For first recurrence, repeat the same antibiotic used to treat the initial episode (unless the first episode was treated with metronidazole and the recurrence is severe CDI, in which case vancomycin should be used) (LoE: B). • For subsequent recurrences, use vancomycin 125 mg qds. Consider the alternatives listed in the treatment algorithm in *Anhang 1 (siehe unten)* (LoE: C). --- <u>*Assess the severity of CDI each day as follows:*</u> • *Mild CDI is not associated with a raised WCC; it is typically associated with <3 stools of types 5–7 on the Bristol Stool Chart per day (LoE: B).* • *Moderate CDI is associated with a raised WCC that is <15 X 10^9/L; it is typically associated with 3–5 stools per day (LoE: C).* • *Severe CDI is associated with a WCC >15 X 10^9/L, or an acute rising serum creatinine (i.e. >50% increase above baseline), or a temperature of >38.5°C, or evidence of severe colitis (abdominal or radiological signs). The number of stools may be a less reliable indicator of severity (LoE: C).* • *Life-threatening CDI includes hypotension, partial or complete ileus or toxic megacolon, or CT evidence of severe disease (LoE: B).*
Cheng (2011): Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection	Recommendations: • Non-severe infection: o Metronidazole, 400mg orally, three times daily for 10 days. o If unable to tolerate oral treatment: metronidazole, 500mg intravenously, 8-hourly for 10 days. • Severe infection: o Vancomycin, 125mg orally, four times daily for 10 days. o If unable to tolerate oral therapy: metronidazole, 500mg intravenously, 8-hourly for 10 days plus a retention enema of vancomycin, 500mg in 100mL of normal saline every 4–12 h and/or vancomycin, 500mg four times daily by nasogastric tube. • Treatment of first recurrence:

<table>
<tr><td></td><td>

o Non-Severe and Severe infection: As for initial episode

Treatment of second or subsequent recurrence:

o Vancomycin in a pulsed/tapering course (eg, 125mg orally, four times daily for 14 days, then 125mg twice daily for 7 days, then 125mg every second day for 2–8 weeks; (other regimens also described).

Alternative treatments with evidence of efficacy, role unclear: Bacitracin, Fusidic acid, Teicoplanin, Tigecycline, Rifampicin, Rifaximin, Nitazoxanide, Tolevamer, Antibodies to C. difficile toxins A and B, Faecal enema, Intravenous gammaglobulin.

Severe CDI Any of the following features are suggestive of severe CDI:
<u>Clinical</u>
• Fever (>38.5°C), rigors
• Haemodynamic instability
• Peritonitis or evidence of bowel perforation
• Ileus or toxic megacolon
<u>Laboratory</u>
• White blood cell count >15 _ 109/L and
< 20% neutrophils
• Elevated lactate level
• Rise in creatinine level (> 50% above baseline)
• Albumin level <25mg/L
<u>Other investigations</u>
• Large intestine distension, colonic wall, thickening, fat stranding, unexplained ascites (imaging)
• Pseudomembranous colitis (colonoscopy)
</td></tr>
<tr><td>AGES (2007): Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile.</td><td>
Therapie der milden CDAD:
<table>
<tr><th></th><th>Dosierung</th><th>Therapiedauer</th><th>Bemerkung</th></tr>
<tr><td>Metronidazol</td><td>3 x 500 mg/d p.o.</td><td>10-14 Tage</td><td>Primärtherapie</td></tr>
<tr><td>Vancomycin oder Teicoplanin</td><td>4 x 125-500 mg/d p.o.
2 x 400 mg/d p.o.</td><td>10-14 Tage
10-14 Tage</td><td>Sekundärtherapie; jedoch Primärtherapie bei Schwangerschaft, in der Stillzeit, oder bei Metronizadol-Intoleranz</td></tr>
</table>
Therapie der schweren CDAD und Therapie der Komplikationen:

Bei schwerer oder fulminanter C. difficile-Kolitis (Tabelle 5) wird die Therapie mit Vancomycin gegenüber Metronidazol bevorzugt

Therapie der rekurrenten CDAD:
<u>Hinweis</u>: Die folgenden therapeutischen Möglichkeiten sind zumeist nur durch kleine, nicht kontrollierte Studien belegt

Im Rahmen der ersten Rekurrenz wird ein nochmaliger Zyklus einer antibiotischen Therapie wie bei der Erstinfektion empfohlen (siehe oben).
Die folgenden Therapiemöglichkeiten stehen ab dem zweiten Wiederauftreten zur Auswahl.

o Vancomycin 4 x 500 mg/d p.o. für 10 Tage Therapie eventuell mit „pulse + taper“, Saccharomyces boulardii, Cholestyramin, Immunglobuline, Rifaximin.

</td></tr>
</table>

Cohen (2010): Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Recommendations: • Metronidazole is the drug of choice for the initial episode of mild-to-moderate CDI. The dosage is 500 mg orally 3 times per day for 10–14 days. (LoE: AI). • Vancomycin is the drug of choice for an initial episode of severe CDI. The dosage is 125 mg orally 4 times per day for 10–14 days (LoE: BI). • Vancomycin administered orally (and per rectum, if ileus is present) with or without intravenously administered metronidazole is the regimen of choice for the treatment of severe, complicated CDI. The vancomycin dosage is 500 mg orally 4 times per day and 500 mg in approximately 100 mL normal saline per rectum every 6 hours as a retention enema, and the metronidazole dosage is 500 mg intravenously every 8 hours. (LoE: CIII). • Treatment of the first recurrence of CDI is usually with the same regimen as for the initial episode (LoE: AII) but should be stratified by disease severity (mild-to-moderate, severe, or severe complicated), as is recommended for treatment of the initial CDI episode (LoE: CIII). • Do not use metronidazole beyond the first recurrence of CDI or for long-term therapy because of potential for cumulative neurotoxicity (LoE: BII). • Treatment of the second or later recurrence of CDI with vancomycin therapy using a tapered and/or pulse regimen is the preferred next strategy (LoE: BIII).
Dignass (2011): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz (S3).	Empfehlung: • Bei positivem Toxinnachweis oder endoskopischen oder histologischen Zeichen einer Clostridium-difficile-Erkrankung soll eine antibiotische Therapie mit Metronidazol an erster Stelle durchgeführt werden. Bei schwerer, insbesondere fulminanter Verlaufsform oder fehlendem Ansprechen soll mit Vancomycin p. o. behandelt werden. Lokale Resistenzen sind zu beachten. (Evidenzgrad: B, Konsensusstärke: Konsens, Empfehlungsstärke: ↑↑).

Cochrane Reviews	
Nelson et al. (2011): Antibiotic treatment for Clostridium difficile associated diarrhea in adults.	Population: • Patienten mit Diarrhö • Patienten mit nachgewiesenem C. Difficile (durch Stuhlprobe) • Patienten die vorher aufgrund einer Infektion (außer C. Difficile) schon einmal eine Antibiotika Therapie bekommen haben • Patienten ≥ 18 Jahre Vergleich: Verschiedene Antibiotika Therapien (Vancomycin, Metronidazol, Fusidinsäure, Nitazoxanid, Teicloplanin, Rifampin, Rifaximin, Bacitracin, Fidaxomicin) Endpunkte: symptomatische Heilung, bakteriologisches Ansprechen, Rezidiv, Nebenwirkungen (inkl. Operation & Tod) Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit N=1152 Studienteilnehmer): • Verglichen mit Plazebo zeigte sich eine stat. signifikante Überlegenheit unter Vancomycin hinsichtlich der symptomatischen Heilung (41% vs. 4%; RR: 9.00; 95% KI: 1.24 - 65.16, basierend auf einer Studie mit N= 44 Patienten) und des bakteriologischen Ansprechens (45% vs. 4 %; RR: 10.00; 95% KI: 1.40 - 71.62, basierend auf einer Studie mit N= 44 Patienten). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Vancomycin und Metronidazol, Vancomycin und Fusidinsäure, Vancomycin und Nitazoxanid, oder

	Vancomycin und Rifaximin. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Metronidazol und Nitazoxanid oder Metronidazol und Fusidinsäure. • Vancomycin war Bacitracin stat. signifikant überlegen hinsichtlich des bakteriologischen Ansprechens (48% vs. 25%; RR: 0.52; 95% KI: 0.31 -0.86, basierend auf 2 Studien mit N= 104 Patienten). • Teicoplanin zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit gegenüber Vancomycin hinsichtlich des bakteriologischen Ansprechens (62% vs. 87%; RR: 1.43; 95% KI: 1.14 - 1.81; basierend auf 2 Studien mit N= 110 Patienten) und Heilung (45% vs. 82%; RR: 1.82; 95% KI: 1.19 - 2.78; basierend auf 2 Studien mit N= 110 Patienten). • Teicoplanin war Tometronidazol stat. signifikant überlegen hinsichtlich des bakteriologischen Ansprechens (71% vs. 93%; RR: 0.76; 95% KI: 0.60 - 0.98; basierend auf einer Studie mit N= 59 Patienten). • Keine vorteilhaften Effekte unter einer Kombinationstherapie mit Metronidazol und Rifampin. • Nebenwirkungen traten unterschiedlich häufig auf. Es zeigten sich insgesamt 18 Todesfälle bei 1152 Patienten. *<u>Hinweis:</u> Die Todesfälle waren anderen Ursachen/Erkrankungen als CDAD oder der Therapie zuzuschreiben.* • In einer Studie wurde eine partielle Kolektomie nach einer missglückten CDAD Behandlung berichtet. <u>Kommentar der Autoren und FBMed:</u> • In den meisten Studien wurden Patienten mit schwerer CDAD ausgeschlossen. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien • Hohes Verzerrungspotential
Pillai et al. (2008): Probiotics for treatment of Clostridium difficile associated colitis in adults.	<u>Population</u>: Patienten mit bestätigter CDAD. <u>Vergleich</u>: Probiotika Monotherapie oder in Kombination mit einer Antibiotika Therapie (Metronidazol oder Vancomycin) vs. Placebo <u>Endpunkte</u>: • <u>Primärer Endpunkt</u>: (symptomatische) Heilung • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Rezidiv, Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer, Nebenwirkungen <u>Ergebnisse (basierend auf vier Studien):</u> • Alle Studien verglichen die Gabe von Probiotika in Kombination mit einer anderen Antibiotikatherapie. • Es konnte lediglich in einer Studie ein stat. signifikanter Vorteil einer Kombinationstherapie (S. boulardii + Metronidazol oder Vancomycin) hinsichtlich eines Rezidives (RR: 0.59; 95% KI: 0.35 - 0.98). • In den anderen Studien wurden keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden. <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Geringe Anzahl an Studien. • Kleiner Stichprobenumfang. • Methodologische Mängel.

Systematische Reviews/HTAs	
AHRQ (2011): Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of *Clostridium difficile* Infection.	Population: Patienten mit C. Difficile (alle Schweregrade) Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen Endpunkte: Klinische Heilung, klinisches Rezidiv, durchschnittliche Dauer bis zur symptomatischen Heilung, Gesamtmortalität, Nebenwirkungen Ergebnisse (basierend auf 11 Studien): • Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Vancomycin und Metronidazol hinsichtlich der klinischen Heilung (basierend auf 3 Studien mit N= 335 Patienten). • Eine Studie zeigte, dass Fidaxomicin gegenüber Vancomycin eine vergleichbare Wirksamkeit hat, hinsichtlich der klinischen Heilung, bei jedoch gleichzeitig stat. signifikantem Vorteil unter Fidaxomicin, hinsichtlich eines Rezidives (RR: 1.64; 95% KI: 1.15-2.34) *(Hinweis: Nur bei Patienten die nicht vom einem NAP1 Stamm befallen waren).* • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen anderen Behandlungsoptionen (Vergleiche: Vancomycin vs. Nitazoxanid, Vancomycin vs. Fidaxomcin, hochdosiertes Vancomycin vs. niedrigdosiertes Vancomycin, Vancomycin vs. Placebo, Metronidazol vs. Nitazoxanid, Metrinidazol vs. Metronidazol plus Rifampin → basierend auf Einzelstudien). • Keine ausreichende Evidenz hinsichtlich einer Überlegenheit von Vancomycin gegenüber Metronidazol bei Patienten mit einer schweren Krankheitsform. Eine Subgruppenanalyse zeigte eine Überlegenheit von Vancomycin. Dies blieb jedoch nicht stat. signifikant, wenn eine reine 'intention-to-treat'-Analyse durchgeführt wurde. Kommentare der Autoren und FBMed: • Unterschiede in: Definition der Endpunkte, Beurteilung der klinischen Heilung, Methoden zur Symptombestimmung, Definition Diarrhö, Beurteilung von Rezidiv, Nachbeobachtungszeitraum.
CADTH (2011): Vancomycin or Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Infection: Clinical and Economic Analyses.	Population: Patienten mit C. Difficile Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen Endpunkte: Heilung, Rezidiv, Komplikationen, schwere Nebenwirkungen Ergebnisse (basierend auf 20 Quellen darunter: 2 systematische Reviews, 5 RCTs und 13 Beobachtungsstudien): • Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Metronidazol und Vancomycin bei erwachsenen Patienten mit einem ersten oder wiederkehrenden Auftreten einer moderaten C. Difficile Infektion. • Bei erwachsenen Patienten mit einem ersten oder wiederkehrenden Auftreten einer schwerern C. Difficile Infektion, zeigte sich eine stat. signifikant höhere Heilungsrate (27%) unter Vancomycin, verglichen mit Metronidazol (RR: 1.27; 95% KI: 1.05 - 1.53; basierend auf einer Studie; durchgeführt vor Ausbruch eines NAP1 Stammes). • Eine Studie, die Patienten mit einem ersten oder wiederkehrenden Auftreten einer schweren Form der C. Difficile Infektion und NAP1 Stammbefall untersuchte, zeigte eine stat. signifikant höhere Heilungsrate (31%) unter Vancomycin (RR: 1.31;

	95% KI: 1.03 - 1.66), wenn verglichen wird gegenüber Metronidazol. • Ergebnisse zu anderen Endpunkten waren heterogen oder konnten nicht statistisch analysiert werden. Kommentare der Autoren und FBMed: • Alle Schweregrad und Patientengruppen (sowohl Kinder als auch Erwachsene). • Geringe Anzahl an Studien. • Kleiner Stichprobenumfang. • Teilweise Beobachtungsstudien. • Nicht alle Studien als Vollpublikation vorhanden. • Längster Nachbeobachtungszeitraum lag bei einem Monat.
Drekonja et al. (2011): Comparative Effectiveness of *Clostridium difficile* Treatments A Systematic Review.	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit C. Difficile Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen Endpunkte: Klinische Heilung, Rezidiv, Nebenwirkungen (aufgrund der Behandlung) Ergebnisse (basierend auf 11 Studien mit N= 1463 Studienteilnehmer): • Allgemein: Vergleich Metronidazol mit Vancomycin in 3 Studien getestet, Vergleich Metronizadol oder Vancomycin mit anderen AM, Kombinationen oder Plazebo verglichen in 8 Studien getestet. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Heilung wenn zwei AM miteinander verglichen wurden. • In einer Subgruppenanalyse in der Metronidazol gegenüber Vancomycin bei Patienten getestet wurde, die eine schwere Form der C. Difficile hatten, zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen. • Nebenwirkungen waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsoptionen. Kommentare der Autoren und FBMed: • Alle Studien waren von niedriger bis moderater Qualität. • Unterschiede in: Definition Diarrhö, C. Difficile Infektion, klinische Heilung, Rezidiv. • Einige Studien mit unzureichender Berichterstattung der Daten.
Option: Probiotika zur Prävention und Behandlung bei Patienten des C. Difficile assoziiertem Diarrhös • Aktuelle Studien zeigen eine unzureichende Evidenz hinsichtlich einer routinemäßigen klinischen Anwendung von Probiotika zur Prävention oder Behandlung des C-Difficile assoziiertem Diarrhös *[Quellen: Pillai et al. 2008 (in Evidenzsynopse); Dendukuri et al. 2005a; Dendukuri et al. 2005b; Xie et al. 2009; McFarland 2009 (in Referenzliste angegeben)].*	

Institutionelle Hinweise	
NHSC (2010): Fidaxomicin (Dificid) for *Clostridium difficile* infection – treatment and prevention of recurrence.	Existing comparators and treatments: • Note: CDI is treated according to severity and current UK guidelines recommend the following: o *Mild and moderate CDI* – oral metronidazole 400-500mg three times a day for 10-14 days. o *Severe CDI* – oral vancomycin 125mg four times a day for 10-14 days, or if un-

	responsive, high dose oral vancomycin (up to 500mg four times a day) +/- intravenous (IV) metronidazole 500mg three times a day, with addition of oral rifampicin (300mg twice a day) or IV immunoglobulin (400mg/kg). o *Life-threatening CDI* - oral vancomycin up to 500mg four times a day for 10–14 days via a nasogastric tube or rectally with IV metronidazole 500mg three times a day. o *Recurrent CDI* – for the first recurrence, the same antibiotic used to treat the initial episode, is repeated. Vancomycin 125mg four times a day is recommended for subsequent episodes.
NHSC (2006): Tolevamer for *Clostridium difficile* associated diarrhoea.	<u>Treatment options:</u> • Antibiotic therapy should be stopped as soon as possible in patients who develop diarrhoea. If this is not possible, then antibiotics should be changed to one that is less likely to cause this complication. • Patients with mild diarrhoea require no further treatment. • Patients with severe or persistent symptoms are treated with antibiotics: generally oral vancomycin (125mg four times a day for 7-10 days) or metronidazole (800mg followed by 400mg three times a day for 7-10 days). There are emerging antibiotic resistant strains and a relapse rate of 20-30%. Withholding antibiotics makes further relapses less likely. • Other treatments that may be beneficial, although current evidence of benefit is inadequate, include pro-biotic treatments.

Detaillierte Recherchestrategie zur Indikation „Clostridium-difficile-Infektionen“:

Cochrane Library am 20.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Clostridium difficile explode all trees	89
#2	(difficile):ti,ab,kw	214
#3	(#1 OR #2)	214
#4	**(#3), from 2005 to 2012**	**90**

Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [7] | Trials [60] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [12] | Economic Evaluations [3] | Cochrane Groups [0]

2 Cochrane Reviews, 7 Other Reviews, 12 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 20.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search difficile	7048
#7	Search "Clostridium difficile"[Mesh]	3820
#8	Search (#4) OR #7	7048
#12	Search (#4) OR #7 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2012	14
#13	Search systematic review*[Title/Abstract]	33855
#14	Search meta-analysis[Title/Abstract]	34083
#15	Search metaanalysis[Title/Abstract]	883
#16	Search meta analysis[Title/Abstract]	34083
#17	Search meta analyses[Title/Abstract]	9299
#18	Search metaanalyses[Title/Abstract]	249
#19	Search meta-analyses[Title/Abstract]	9299
#20	Search meta analytic[Title/Abstract]	2292
#21	Search (((((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20	66221
#22	Search (#21) AND #8	50
#23	Search (#21) AND #8 Limits: Publication Date from 2005 to 2012	43
#24	**Search (#12) OR #23**	**48**

#25	Search (#4) OR #7 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2012	96
#26	**Search (#25) NOT #24**	**53**

#24: 48 Treffer in Datenbank aufgenommen

#26: 16 Treffer in Datenbank aufgenommen (unsystematische Reviews ausgeschlossen)

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 20.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search difficile	7048
#7	Search "Clostridium difficile"[Mesh]	3820
#8	Search (#4) OR #7	7048
#9	**Search (#4) OR #7 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2005 to 2012**	**12**

5 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen clostridium difficile und difficile in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 84 Quellen.

Referenzliste:

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): 1067-79.

Butler M, Bliss D, Drekonja D, Filice G, Rector T, MacDonald R, Wilt T. Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of Clostridium difficile Infection. Comparative Effectiveness Review No. 31 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.). AHRQ Publication No 11(12)-EHC051-EF Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality December 2011 .

Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, Roberts S, Korman TM, Riley TV. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. Med J Aust 2011; 194 (7): 353-8.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. 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).

Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. CMAJ 2005; 173 (2): 167-70.

Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy J. The use of probiotics in the prevention and treatment of clostridium difficile diarrhea. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2005.

Department of Health, Health Protection Agency. *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. Stand: Dezember 2008. http://www.hpa.org.uk/ConsultationsAndFeedback/ClosedConsultations/2008Archive/cdiffGuidanceConsultation/, Zugriff am 20.02.2012 .

Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011] Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Z Gastroenterol 2011; 49 (9): 1276-341.

Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, Wilt TJ. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011; 155 (12): 839-47.

McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. Anaerobe 2009; 15 (6): 274-80.

National Horizon Scanning Centre. Tolevamer for clostridium difficile associated diarrhea: horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; -5.

National Horizon Scanning Centre. Fidaxomicin (Dificid) for Clostridium difficile infection - treatment and prevention of recurrence . Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2010; -5.

Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (9): CD004610.pub4.

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege. Stand: Dezember 2007. http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/clostridium-difficile/, Zugriff am 23.02.2012 .

Perras C, Tsakonas E, Ndegwa S, Conly J, Valiquette L, Farrah K. Vancomycin or metronidazole for treatment of clostridium difficile infection: clinical and economic analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Technology report; no 136) http://www.cadth.ca/media/pdf/H0499_Cdifficile_tr_e.pdf , Zugriff am 26.02.2012 .

Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (1): CD004611.pub2.

Xie X, McGregor M, Dendukuri N. The use of probiotics in the prevention and treatment of clostridium difficile diarrhea: an update. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2009.

3. Addendum 1.1 zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin)

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 168

Addendum zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin)

Addendum

Auftrag: A13-23
Version: 1.1
Stand: 25.06.2013

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Addendum zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin)

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
28.05.2013

Interne Auftragsnummer:
A13-23

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser

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 ..... **iv**
Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vi**
1 Hintergrund **1**
1.1 Änderungen in Version 1.1 ..... **1**
2 Bewertung **2**
2.1 Charakterisierung der Studienpopulation **2**
2.2 Ergebnisse zur Nutzenbewertung **4**
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens **11**
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 11
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 12
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung 13
3 Literatur **14**
Anhang A – Eigenberechnete Meta-Analysen **15**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin 3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin 4
Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin 5
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin 6
Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation 8
Tabelle 6: Fidaxomicin vs. Vancomycin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit schweren und / oder rekurrenten CDI-Krankheitsverläufen 12
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI 12
Tabelle 8: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 15
Abbildung 2: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 15
Abbildung 3: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 15
Abbildung 4: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 16
Abbildung 5: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 16
Abbildung 6: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 16
Abbildung 7: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 17
Abbildung 8: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 17
Abbildung 9: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 17
Abbildung 10: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 18
Abbildung 11: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 18
Abbildung 12: Meta-Analyse mit Peto OR als Effektmaß. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 18
Abbildung 13: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Peto OR	Peto Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.05.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-05 (Nutzenbewertung von Fidaxomicin [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Fidaxomicin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 06.05.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zu den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 (jeweils Vergleich Fidaxomicin vs. Vancomycin). Beide Studien waren bereits im Dossier des pU enthalten. Die nachgereichten Daten umfassen insbesondere Auswertungen zu den in der Bewertung A13-05 berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf der Clostridium-difficile-Infektion (CDI) aus den relevanten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung der für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 nachgereichten Auswertungen lautet wie folgt:

„Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob ein Zusatznutzen mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten und den diesbezüglichen Analysen zu Fidaxomicin versus Vancomycin für die Teilpopulationen mit schweren bzw. rekurrenten Krankheitsverläufen belegt ist."

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Ergebnisse für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 auftragsgemäß dargestellt und bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.1 Änderungen in Version 1.1

Die vorliegende Version 1.1 vom 25.06.2013 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 12.06.2013. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- An einigen Stellen des Addendums wurde die zusammengefasste Patientenpopulation als „schwer oder rekurrent" bezeichnet, obwohl „schwer und / oder rekurrent" gemeint war. Dies wurde entsprechend korrigiert, und zwar auf den Seiten 7, 11, 12 und 13 sowie in den Abbildungen 3, 6, 9 und 13. Dies wurde entsprechend geändert.
- In Tabelle 4 auf Seite 6 wurde für den Endpunkt „Gesamtheilung" für den p-Wert „f" als Fußnote angegeben, obwohl „e" gemeint war. Dies wurde entsprechend geändert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

2 Bewertung

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG hat der pU zum einen die im Dossier [2] fehlenden Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI und zum anderen Ergebnisse zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten für diese Teilpopulationen nachgereicht.

Die Darstellung der Charakteristika der relevanten Teilpopulationen erfolgt in Abschnitt 2.1. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die relevanten Endpunkte und die Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten finden sich in Abschnitt 2.2. Tabellen, die sich im Vergleich zur Bewertung A13-05 nicht geändert haben, werden nicht erneut dargestellt.

In Abschnitt 2.3 erfolgt die Ableitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der vom pU im Dossier und der Stellungnahme vorgelegten Daten.

Die Bewertung stützt sich ausschließlich auf die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI. Dazu werden im Folgenden jeweils die Ergebnisse zu den Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI und die Ergebnisse der zusammengefassten Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI dargestellt. Sofern sich aus den Ergebnissen keine Anzeichen ableiten lassen, dass sich die Effekte bei Patienten mit schwerer CDI von denjenigen bei Patienten mit rekurrenter CDI unterscheiden, erfolgt die Bewertung maßgeblich für die zusammengefasste Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI.

Entgegen der Bewertung A13-05 erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004. Zum einen liegen mit den in der Stellungnahme nachgelieferten Daten Ergebnisse für alle für die Bewertung relevanten Endpunkte zu der relevanten Teilpopulation vor, sodass eine umfassende Bewertung auf Basis dieser Ergebnisse erfolgen kann. Zum anderen zeigen die nachgereichten Daten, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf die relevante Teilpopulation anwendbar sind. Wie der Stellungnahme des pU zu entnehmen ist [3], zeigte sich für den Endpunkt Gesamtheilung 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).

2.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 1 sind Angaben zu den Charakteristika der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI und der zusammengefassten Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI aus den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen – 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							
Patienten mit schwerer CDI							
Fidaxomicin	112	60 (17)	62,5 / 37,5	100 / 0	14,3 / 85,7	36,6 / 63,4	15 (13,2)[d]
Vancomycin	123	62 (17)	64,2 / 35,8	100 / 0	18,7 / 81,3	37,4 / 62,6	14 (11,0)[d]
Patienten mit rekurrenter CDI							
Fidaxomicin	48	59 (18)	52,1 / 47,9	33,3 / 66,7	100 / 0	54,2 / 45,8	6 (12,0)[d]
Vancomycin	54	66 (17)	63,0 / 37,0	42,6 / 57,4	100 / 0	44,4 / 55,6	10 (17,8)[d]
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI							
Fidaxomicin	144	60 (17)	60,4 / 39,6	77,8 / 22,2	33,3 / 66,7	41,0 / 59,0	18 (12,2)[d]
Vancomycin	154	64 (17)	60,4 / 39,6	80,0 / 20,0	35,1 / 64,9	38,3 / 61,7	23 (14,4)[d]
101.1.C.004							
Patienten mit schwerer CDI							
Fidaxomicin	88	65 (17)	59,1 / 40,9	100 / 0	12,5 / 87,5	28,4 / 71,6	23 (25,8)[d]
Vancomycin	90	60 (20)	63,3 / 36,7	100 / 0	12,2 / 87,8	28,9 / 71,1	20 (21,9)[d]
Patienten mit rekurrenter CDI							
Fidaxomicin	40	65 (18)	57,5 / 42,5	27,5 / 72,5	100 / 0	25,0 / 75,0	3 (6,9)[d]
Vancomycin	36	64 (21)	50,0 / 50,0	30,6 / 69,4	100 / 0	36,1 / 63,9	7 (18,9)[d]
Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI							
Fidaxomicin	117	65 (18)	59,0 / 41,0	75,2 / 24,8	34,2 / 65,8	28,2 / 71,8	26 (21,4)[d]
Vancomycin	115	60 (20)	60,9 / 39,1	78,3 / 21,7	31,3 / 68,7	29,6 / 70,4	25 (21,3)[d]

a: Anzahl der Patienten in der modified Intention-to-treat-Population
b: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]
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.
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die Patienten waren im Mittel zwischen 59 und 65 Jahre alt, der Anteil der Frauen war mit ca. 60 % in beiden Studien und in beiden Teilpopulationen durchweg höher als der Anteil der Männer. Lediglich in der Vancomycingruppe der Studie 101.1.C.004 und in der Fidaxomicingruppe der Studie 101.1.C.004, jeweils in der Teilpopulation der Patienten mit rekurrenter CDI, war die Verteilung der Geschlechter ausgeglichen. Hinsichtlich des Schweregrades und der Rekurrenz fällt in beiden Studien eine gewisse Überlappung der beiden Teilpopulationen der Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI auf. In beiden Studien hatte nur ca. ein Drittel der Patienten mit rekurrenter CDI gleichzeitig auch einen

schweren Krankheitsverlauf. Der größere Anteil der Patienten in beiden Studien wurde stationär behandelt. Dieser Anteil war in der Studie 101.1.C.003 insgesamt etwas geringer als in der Studie 101.1.C.004.

2.2 Ergebnisse zur Nutzenbewertung

Tabelle 2 zeigt, für welche der für die vorliegende Bewertung patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Zur Begründung für die Auswahl der Endpunkte siehe die Bewertung A13-05 [1].

Tabelle 2: 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	ja	–[a]	ja	ja	ja
101.1.C.004	ja	ja	–[a]	ja	ja	ja

a: Endpunkt wurde nicht erhoben
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 3 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-05 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der für die Bewertung relevanten Endpunkte in den relevanten Teilpopulationen.

Tabelle 3: 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[a] CDI	niedrig	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig
Patienten mit rekurrenter[c] CDI	niedrig	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig
Patienten mit schwerer[a] und/oder rekurrenter[c] CDI	niedrig	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig
101.1.C.004							
Patienten mit schwerer[a] CDI	niedrig	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig
Patienten mit rekurrenter[c] CDI	niedrig	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig
Patienten mit schwerer[a] und/oder rekurrenter[c] CDI	niedrig	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig

a: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]
b: Endpunkt wurde nicht erhoben.
c: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für alle relevanten Teilpopulationen wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtheilung und die Endpunkte zum Komplex Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI sowie für die zusammengefasste Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI zusammen. Die Daten aus der Stellungnahme des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Eigenberechnete Meta-Analysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – 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[b] CDI						
101.1.C.003	113	7 (6,2)	127	7 (5,5)	1,12 [0,41; 3,11]	
101.1.C.004	89	9 (10,1)	90	8 (8,9)	1,14 [0,46; 2,82]	
Gesamt					1,13 [0,58; 2,23][c]	0,720[c]
Patienten mit rekurrenter[d] CDI						
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][c]	0,095[c]
Patienten mit schwerer[b] und/oder rekurrenter[d] CDI						
101.1.C.003	147	9 (6,1)	158	11 (7,0)	0,88 [0,38; 2,06]	
101.1.C.004	121	10 (8,3)	116	9 (7,8)	1,07 [0,45; 2,53]	
Gesamt					0,97 [0,53; 1,77][c]	0,912[c]
Morbidität						
Gesamtheilung						
Patienten mit schwerer[b] CDI						
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][c,e]	0,058[c,e]
Patienten mit rekurrenter[d] CDI						
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][c,e]	0,115[c,e]
Patienten mit schwerer[b] und/oder rekurrenter[d] CDI						
101.1.C.003	144	103 (71,5)	154	98 (63,6)	0,79 [0,56; 1,09][e]	
101.1.C.004	117	82 (70,1)	115	68 (59,1)	0,73 [0,51; 1,04][e]	
Gesamt					0,76 [0,60; 0,97][c,e]	0,025[c,e]

a: Patienten in Auswertung
b: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]
c: berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten
d: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie
e: Werte für Patienten ohne Ereignis
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Mortalität

Gesamtmortalität

Für keine der relevanten Teilpopulationen, auch nicht für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Lage der Effektschätzer aus der Meta-Analyse zeigten sich beim Endpunkt Gesamtmortalität Unterschiede zwischen den relevanten Teilpopulationen. Während der Effektschätzer für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI nahe beim Nulleffekt lag, zeigte der entsprechende Effektschätzer für die Teilpopulation der Patienten mit rekurrenter CDI numerisch deutlich in Richtung eines Effektes zugunsten von Fidaxomicin. Trotz dieser Unterschiede wird nicht von grundsätzlich unterschiedlichen Ergebnissen zwischen den beiden Teilpopulationen ausgegangen, da insbesondere das Ergebnis für die Population der Patienten mit rekurrenter CDI auf einer unpräzisen Schätzung beruht.

Ein Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin bei Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI ist hinsichtlich der Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

Gesamtheilung

In der Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtheilung zeigte sich weder für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI noch für die der Patienten mit rekurrenter CDI ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die jeweiligen Effektschätzer lagen in einer ähnlichen Größenordnung und zeigten jeweils numerisch in Richtung eines Effektes zugunsten von Fidaxomicin. Für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin.

Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI hinsichtlich der Gesamtheilung.

Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zum Komplex Nebenwirkungen jeweils für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI und der zusammengefassten Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI aus den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 dargestellt.

Tabelle 5: 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[c] CDI						
101.1.C.003	113	23 (20,4)	127	25 (19,7)	1,03 [0,62; 1,72]	
101.1.C.004	89	24 (27,0)	90	23 (25,6)	1,06 [0,65; 1,72]	
Gesamt					1,04 [0,73; 1,49][d]	0,807[d]
Patienten mit rekurrenter[e] CDI						
101.1.C.003	50	15 (30,0)	55	12 (21,8)	1,39 [0,71; 2,65]	
101.1.C.004	43	7 (16,3)	37	8 (21,6)	0,75 [0,30; 1,88]	
Gesamt					1,11 [0,63; 1,95][d]	0,716[d]
Patienten mit schwerer[c] und/oder rekurrenter[e] CDI						
101.1.C.003	147	34 (23,1)	158	33 (20,9)	1,11 [0,73; 1,69]	
101.1.C.004	121	30 (24,8)	116	28 (24,1)	1,03 [0,66; 1,61]	
Gesamt					1,07 [0,79; 1,45][d]	0,671[d]
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse[f]						
Patienten mit schwerer[c] CDI						
101.1.C.003	113	9 (8,0)	127	10 (7,9)	1,01 [0,43; 2,40]	
101.1.C.004	89	8 (9,0)	90	10 (11,1)	0,81 [0,33; 1,95]	
Gesamt					0,91 [0,49; 1,68][d]	0,756[d]
Patienten mit rekurrenter[e] CDI						
101.1.C.003	50	4 (8,0)	55	4 (7,3)	1,10 [0,29; 4,17]	
101.1.C.004	43	0 (0)	37	2 (5,4)	0,11 [0,01; 1,84][g]	
Gesamt					0,71 [0,15; 3,40][d,h]	0,672[d]
Patienten mit schwerer[c] und/oder rekurrenter[e] CDI						
101.1.C.003	147	11 (7,5)	158	14 (8,9)	0,84 [0,40; 1,80]	
101.1.C.004	121	8 (6,6)	116	10 (8,6)	0,77 [0,31; 1,88]	
Gesamt					0,81 [0,46; 1,45][d]	0,478[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	
Studie	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse						
Patienten mit schwerer[c] CDI						
101.1.C.003	113	71 (62,8)	127	74 (58,3)		
101.1.C.004	89	65 (73,0)	90	69 (76,7)		
Patienten mit rekurrenter[e] CDI						
101.1.C.003	50	28 (56,0)	55	30 (54,5)		
101.1.C.004	43	30 (69,8)	37	24 (64,9)		
Patienten mit schwerer[c] und/oder rekurrenter[e] CDI						
101.1.C.003	147	90 (61,2)	158	91 (57,6)		
101.1.C.004	121	89 (73,6)	116	85 (73,3)		

a: Patienten in Auswertung
b: Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit
c: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]
d: berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten
e: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie
f: Abbruch wegen behandlungsbezogener UE bis zu 7 Tage nach Ende der Behandlung
g: Effektschätzer und Konfidenzintervall für Peto OR aufgrund des geringen Anteils (< 1%) der Patienten mit Ereignissen unter Fidaxomicin: jeweils eigene Berechnung.
h: aufgrund fehlender Ereignisse unter Fidaxomicin Berechnung des RR mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen

CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Peto OR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse

Für keine der relevanten Teilpopulationen und für keinen der betrachteten Endpunkte (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse [UE]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der geringen Ereignisraten (≤ 1 % in mindestens einer Zelle) in der Studie 101.1.C.004 in der Teilpopulation der Patienten mit rekurrenter CDI wurde für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Peto Odds Ratio als Effektmaß berechnet. Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p-Wert der Heterogenitätsstatistik 0,153) ohne eindeutige Ergebnisrichtung (siehe Anhang A).

Wie bereits in der Bewertung A13-05 angemerkt, ergibt sich bei der Bewertung der UE das Problem, dass auch solche Ereignisse in die Auswertung eingeschlossen wurden, die bereits durch spezifisch erhobene Endpunkte zur Morbidität (Gesamtheilung) erfasst wurden. Dies

kann aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils von Fidaxomicin hinsichtlich der Gesamtheilung zur Folge haben, dass ein möglicher größerer Schaden von Fidaxomicin verdeckt wird. Auch mit den vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Daten bleibt dieser Aspekt nach wie vor unklar. In der Stellungnahme hat der pU keine Auswertungen vorgelegt, die solche Ereignisse nicht berücksichtigen. Der pU hätte diese Unklarheit auflösen können, indem er bei denjenigen Patienten, die als nicht geheilt oder anschließend rückfällig eingestuft wurden, einen Abgleich gemacht hätte, ob die entsprechenden Ereignisse auch als UE erfasst wurden. Eine Einschätzung ist auf Basis der verfügbaren Daten nur anhand einer Auflistung der häufigsten UE und SUEs für die Gesamtpopulation der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 möglich. Hier zeigten sich hinsichtlich der infrage kommenden Kategorien (Systemorganklassen [nach MedDRA] Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen) keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, sodass nicht davon ausgegangen wird, dass ein größerer Schaden von Fidaxomicin verdeckt wird.

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

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Stellungnahme hat der pU Subgruppenanalysen für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI und für diejenige der Patienten mit rekurrenter CDI nachgereicht, nicht jedoch für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI. Die nachgereichten Subgruppenanalysen umfassen, bezogen auf die für die für die Bewertung relevanten Endpunkte, auch lediglich solche für den Endpunkt Mortalität. Bei den Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI ist darüber hinaus zu beachten, dass die für Subgruppenanalysen herangezogene Population auf einer anderen Definition für die Schweregradeinteilung beruht als diejenige, die für Analysen für die gesamte Teilpopulation herangezogen wurde. Während für die Auswertungen für die gesamte Teilpopulation die in den Studienberichten a priori festgelegten Kriterien für eine schwere CDI angewendet wurden, erfolgte die Einteilung für die Subgruppenanalysen auf Basis der Kriterien nach der Leitlinie der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [4]. Eine nähere Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2.2 der Bewertung A13-05 [1]. Dies hat insbesondere Auswirkungen auf die Größe der Teilpopulationen, die sich – je nach verwendeter Schweregradeinteilung – deutlich unterscheiden (etwa 37 % [Definition nach den Studienberichten] versus etwa 25 % [ESCMID-Kriterien]). Die Subgruppenanalysen beruhen damit auf einer kleineren Patientenzahl. Dadurch haben die Interaktionstests für die Subgruppenanalysen entsprechend weniger Power. Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht. Dies ist unverständlich, da er ansonsten in seiner Stellungnahme dem in der Dossierbewertung A13-05 dargestellten Vorgehen sowohl bezüglich der Auswahl der Endpunkte als auch bezüglich der Definition für den Schweregrad folgt. Insgesamt liegen somit für einen Großteil

der für die Bewertung relevanten Endpunkte noch immer keine adäquaten Subgruppenanalysen für die relevanten Teilpopulationen vor.

Die für den Endpunkt Mortalität betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Behandlungsort (ambulant vs. stationär), antibiotische Vorbehandlung für Clostridium difficile (24 Stunden vor Studienbeginn) (ja vs. nein), Clostridium-difficile-Stamm (BI-Stamm vs. kein BI-Stamm) und systemische antibakterielle Begleittherapie (ja vs. nein). Weder bei Patienten mit schwerer CDI noch bei Patienten mit rekurrenter CDI zeigte sich ein Hinweis ($0{,}05 \leq p < 0{,}2$) oder ein Beleg ($p < 0{,}05$) für eine Effektmodifikation durch eines dieser Merkmale.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [5].

Die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Population der Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem CDI-Krankheitsverlauf ist der Bewertung A13-05 [1] zu entnehmen.

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.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Patienten mit rekurrentem und / oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens der in Abschnitt 2.2 präsentierten Datenlage auf Endpunktniveau für den Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI ist Tabelle 6 zu entnehmen. Entweder zeigte sich für keine der relevanten Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Endpunkte Gesamtmortalität, UEs) oder die Lage der Effektschätzer unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Teilpopulationen (Endpunkt Gesamtheilung). Eine Zusammenfassung der Teilpopulationen der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI ist daher gerechtfertigt. Aus diesem Grund erfolgte die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens lediglich auf Basis der Ergebnisse zu der zusammengefassten Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI.

Tabelle 6: Fidaxomicin vs. Vancomycin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit schweren und / oder rekurrenten CDI-Krankheitsverläufen

Endpunkt	RR [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[a]	Ableitung des Ausmaßes[b]
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,97 [0,53; 1,77] p = 0,912	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesamtheilung[c]	0,76 [0,60; 0,97] p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,9 \leq KI_o < 1$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	keine Daten verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUE	1,07 [0,79; 1,45] p = 0,671	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0,81 [0,46; 1,45] p = 0,478	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
c: Werte beziehen sich auf Analysen, in denen Patienten ohne Gesamtheilung als Ereignis gezählt wurden
CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Wie bereits in der Bewertung A13-05 beschrieben, wurde der Endpunkt Gesamtheilung aufgrund seiner Operationalisierung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet und ist nicht mit dem in der AM-NutzenV [6] genannten Ziel der Heilung der Erkrankung gleichzusetzen.

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Patienten mit rekurrentem und / oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fidaxomicin für Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf der CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Gesamtheilung)	

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI ergibt sich hinsichtlich der positiven Effekte ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin für den Endpunkt Gesamtheilung. Das Ausmaß ist gering. Für die Endpunkte zum Komplex Nebenwirkungen ist ein größerer oder geringerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Zusammenfassend ergibt sich für Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Verlauf der CDI ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Aus den vom pU im Dossier [2] vorgelegten Daten und aus den mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] nachgereichten Daten ergibt sich für die verschiedenen Teilpopulationen, für die Fidaxomicin zugelassen ist, im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 8) über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 8: 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 und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI	Vancomycin	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
CDI: Clostridium-difficile-Infektion		

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fidaxomicin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05 [online]. 11.04.2013 [Zugriff: 15.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 159). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

2. Astellas Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fidaxomicin: Dossier [online]. [Zugriff: 05.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/#tab/dossier.

3. Astellas Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 159: Fidaxomicin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05. [Demnächst verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/#tab/beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

4. 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.

5. 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.

6. 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 Teil 1 2010; (68): 2324-2328.

Anhang A – Eigenberechnete Meta-Analysen

Gesamtmortalität

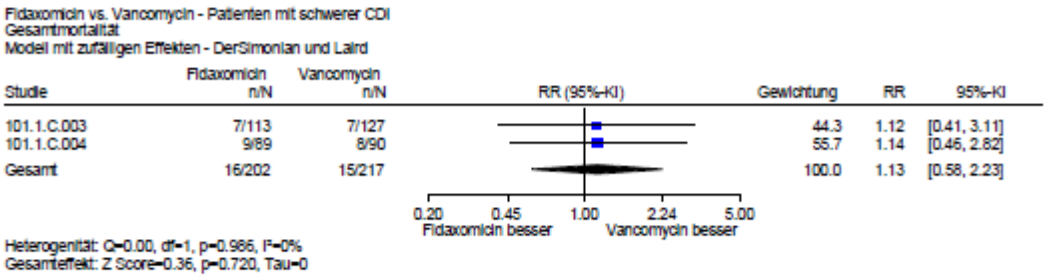


Abbildung 1: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

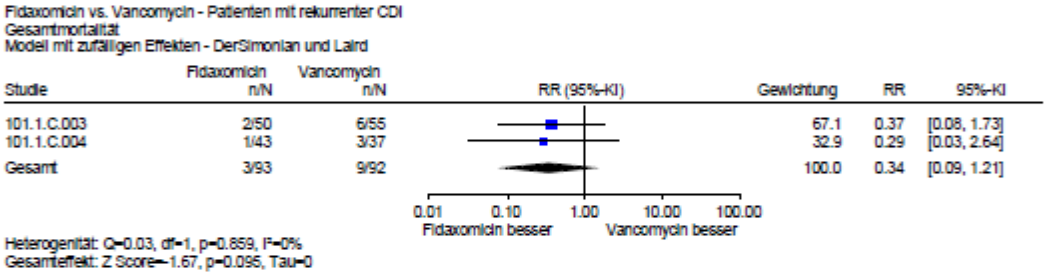


Abbildung 2: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

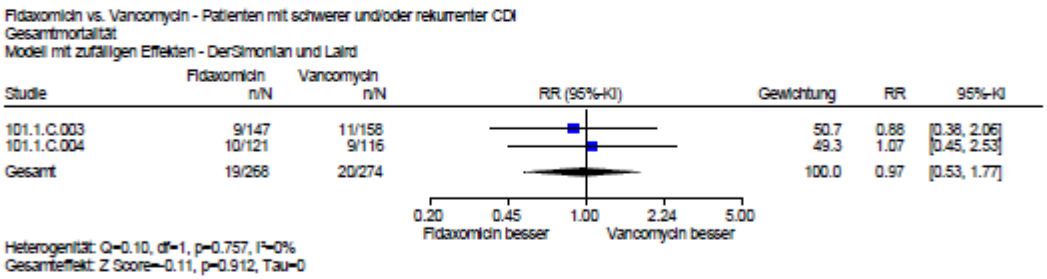


Abbildung 3: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Gesamtheilung

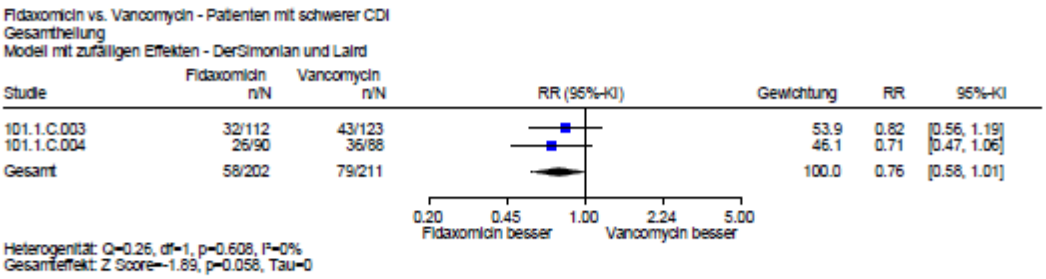


Abbildung 4: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

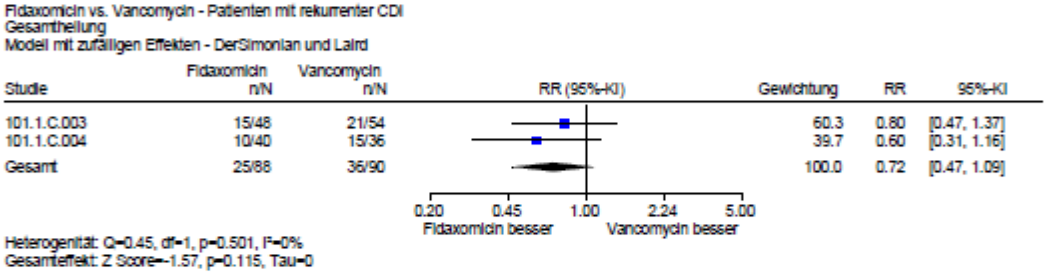


Abbildung 5: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

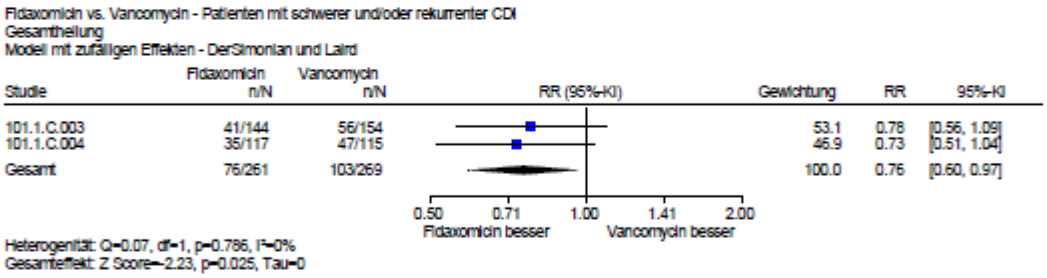


Abbildung 6: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

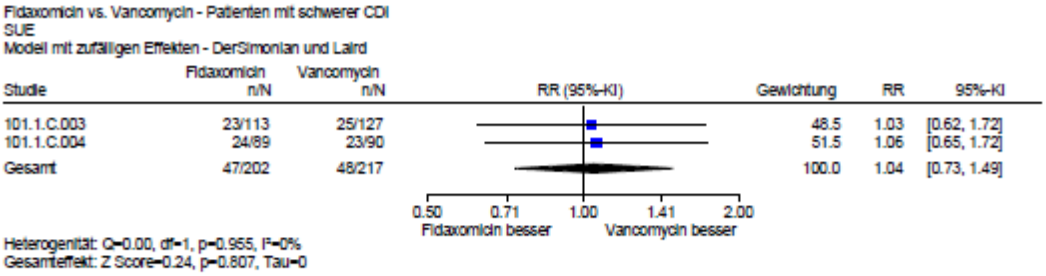


Abbildung 7: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

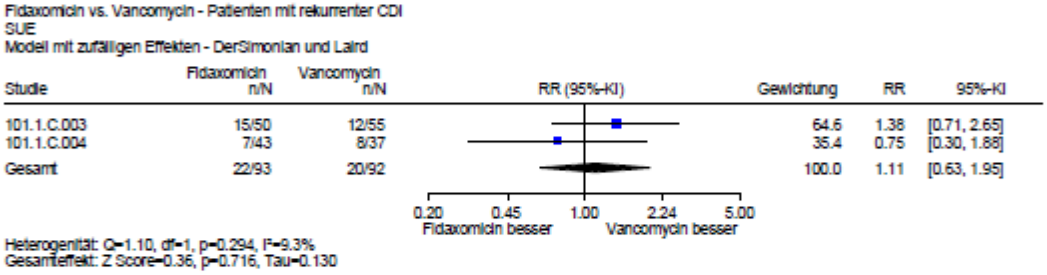


Abbildung 8: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

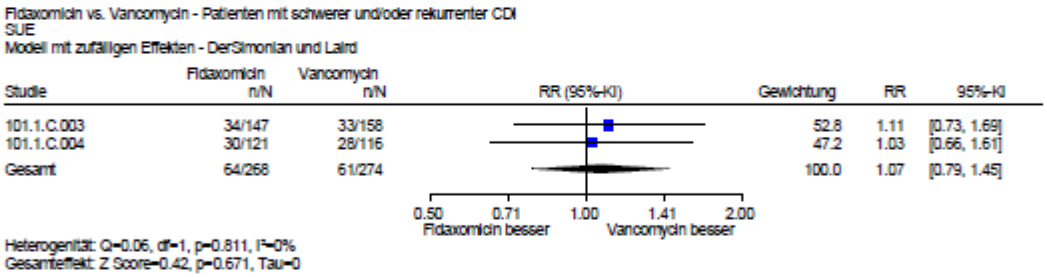


Abbildung 9: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

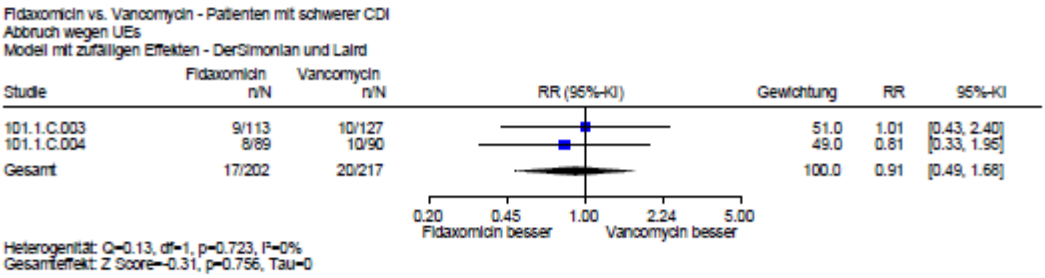


Abbildung 10: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

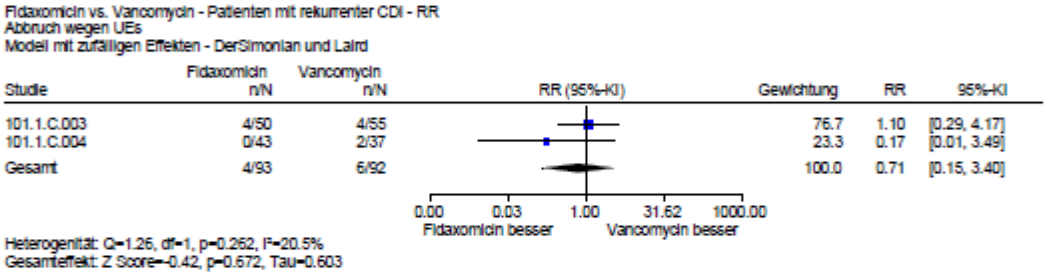


Abbildung 11: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

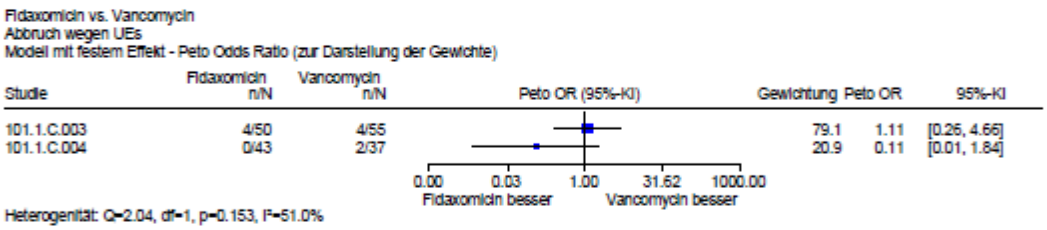


Abbildung 12: Meta-Analyse mit Peto OR als Effektmaß. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

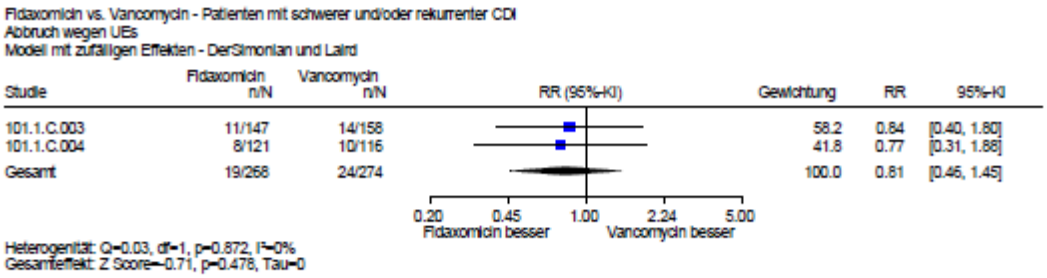


Abbildung 13: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.