

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fidaxomicin (neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)

Vom 3. September 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fidaxomicin (Dificlir™) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	14

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Fidaxomicin (Dificlir™) wurde am 15. Januar 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 14. Februar 2020 hat Fidaxomicin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. März 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Fidaxomicin mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Kindern und Jugendlichen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 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.

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

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fidaxomicin (Dificlir™) gemäß Fachinformation

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

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

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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Metronidazol oder Vancomycin

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

Vancomycin

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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.

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

- zu 1. Im Anwendungsgebiet sind zur Behandlung von CDI bei Patienten unter 18 Jahren folgende Arzneimittel (Antibiotika) zugelassen: Metronidazol, Vancomycin und Teicoplanin. Das Antibiotikum Teicoplanin ist zur Alternativbehandlung der CDI indiziert und kommt folglich nicht als regelhafte Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapieoption kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet die Applikation einer Spenderstuhlsuspension (Stuhltransplantation) grundsätzlich in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse im genannten Anwendungsgebiet vor. Im Anwendungsgebiet der CDI bei erwachsenen Patienten liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Zum einen wurde für Fidaxomicin (Beschluss vom 4. Juli 2013) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit schweren/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI und für erwachsene Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDI kein Zusatznutzen festgestellt. Zum anderen wurde für Bezlotoxumab (Beschluss vom 20. September 2018) zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit hohem Rekurrenzzisiko ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde festgestellt, dass die verfügbare Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Mangels höherwertiger Evidenz wurde als einzige Quelle die US-Leitlinie McDonald et al. (2018) herangezogen, die Therapieempfehlungen für die Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen für Erwachsene und Kinder enthält. Es konnten keine weiteren relevanten bzw. methodisch adäquaten Übersichtsarbeiten oder Leitlinien identifiziert werden.
- Für die Wirksamkeit einer Stuhltransplantation liegt nur limitierte Evidenz vor, zudem fehlt eine etablierte Standardisierung der Methode. Die Anwendung der Stuhltransplantation kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht-medikamentöse Therapie nicht regelhaft in Betracht, da sie lediglich bei Versagen der standardmäßigen Antibiotika-Therapie bei multiplen Rezidiven als Option genannt wird. Die Stuhltransplantation ist daher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende US Leitlinie McDonald et al. (2018) enthält für die zugelassenen Arzneimittel unterschiedliche Empfehlungen für die Behandlung von CDI für Patienten unter 18 Jahren in Abhängigkeit vom Schweregrad und im Hinblick auf ein Wiederauftreten der Erkrankung. Für die Behandlung von CDI-Patienten unter 18 Jahren mit milden, behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen gibt die Leitlinie eine Empfehlung für eine Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin. Beide Wirkstoffe kommen gleichermaßen als zweckmäßig in Frage; eine Priorisierung erfolgt nicht. Zur Behandlung von Patienten unter 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI empfiehlt die Leitlinie eine Therapie mit Vancomycin.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA es als gerechtfertigt an, den Empfehlungen der Leitlinie zu folgen und für Fidaxomicin zur Behandlung von CDI für Patienten < 18 Jahre als zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit vom Schweregrad und Krankheitsverlauf für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDI Metronidazol oder Vancomycin, sowie für Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI Vancomycin als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Grundsätzlich sollten Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fidaxomicin wie folgt bewertet:

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einfach verblindete, parallele, randomisierte, kontrollierte Studie SUNSHINE im Dossier vorgelegt, welche Fidaxomicin mit Vancomycin vergleicht. Diese Studie schließt sowohl die Patienten mit milden behandlungspflichtigen als auch mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer bestätigten CDI ein. Die CDI-Diagnose umfasste zum einen den Nachweis von Toxin A, Toxin B oder toxischen Clostridioides-difficile-Stämmen im Stuhl innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung. Zum anderen mussten bei Patienten < 2 Jahre eine wässrige Diarrhö und bei Patienten ≥ 2 Jahre mindestens 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor dem Screening aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 148 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Fidaxomicin (N = 100) oder Vancomycin (N = 48) zugewiesen. Stratifizierungsfaktor war das Alter (< 2 Jahre, ≥ 2 bis < 6 Jahre, ≥ 6 bis < 12 Jahre und ≥ 12 bis < 18 Jahre). Die Patienten wurden post hoc der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem oder schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf zugeordnet. Von diesen Patienten sind 66 für die Bewertung der Patientenpopulation a) mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf und 82 für die Bewertung der Patientenpopulation b) mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf relevant.

Primärer Endpunkt war das bestätigte klinische Ansprechen, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen. Alle Endpunkte wurden nach Beendigung der Behandlung 30 Tage beobachtet.

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

Für Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie SUNSHINE zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Globale Heilung und Sistieren der Diarrhö

Der Endpunkt globale Heilung war definiert als klinisches Ansprechen am oder zwei Tage nach Behandlungsende, durch die Abwesenheit von wässrigen Durchfällen (bei Patienten < 2 Jahren) oder durch die Beschaffenheit des Stuhlgangs anhand von weniger als 3 ungeformten Stuhlgängen (bei Patienten > 2 Jahren) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und einem Anhalten bis zum Ende der Studie (30 Tage nach Behandlungsende), also ohne einen Nachweis des Wiederauftretens der Erkrankung. Bei Wiederauftreten der Durchfälle in einem größeren Ausmaß als dem am Behandlungsende vermerkten wurden die Stühle auf toxischen Clostridioides-difficile-Stämme getestet. Ausschließlich Krankheitsverläufe von Patienten mit einem positiven Erregernachweis wurden als rekurrent definiert.

Für den Endpunkt globale Heilung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Jungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Für Mädchen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation aufgrund der geringen Patientenzahlen in dieser Teilpopulation einerseits sowie aufgrund der Ergebnisse der Nutzenbewertung bei Erwachsenen andererseits, so dass diese Effektmodifikation in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.

Für die Endpunkte globale Heilung sowie Sistieren der Diarrhö zeigen sich für die relevante Teilpopulation keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich kein Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin im Endpunkt Morbidität.

Lebensqualität

In der Studie SUNSHINE wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich kein Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin in der Kategorie Nebenwirkungen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fidaxomicin wurde eine Teilpopulation der einfach verblindeten, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNSHINE vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In der Studie fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zur globalen Heilung und zum Sistieren der Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

In der Gesamtschau der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

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

Für Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen liegt für Fidaxomicin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie SUNSHINE zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Globale Heilung und Sistieren der Diarrhö

Der Endpunkt globale Heilung war definiert als klinisches Ansprechen am oder zwei Tage nach Behandlungsende, durch die Abwesenheit von wässrigen Durchfällen (bei Patienten < 2 Jahren) oder durch die Beschaffenheit des Stuhlgangs anhand von weniger als 3 ungeformten Stuhlgängen (bei Patienten > 2 Jahren) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und einem Anhalten bis zum Ende der Studie (30 Tage nach Behandlungsende), also ohne einen Nachweis des Wiederauftretens der Erkrankung. Bei Wiederauftreten der Durchfälle in einem größeren Ausmaß als dem am Behandlungsende vermerkten wurden die Stühle auf toxischen Clostridioides-difficile-Stämme getestet. Ausschließlich Krankheitsverläufe von Patienten mit einem positiven Erregernachweis wurden als rekurrent definiert.

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fidaxomicin. Hier zeigt sich, dass in der Behandlungsgruppe mit Fidaxomicin 72,5 % der Patienten (37 von 51) eine Heilung nach oben genannten Kriterien erreicht haben, während dies in der Behandlungsgruppe mit Vancomycin lediglich bei 38,7 % der Patienten (12 von 31) beobachtet wurde. Dieser Vorteil wird als beträchtlich eingestuft.

Für den Endpunkt Sistieren der Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu der globalen Heilung und zum Sistieren der Diarrhö ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin für den Endpunkt Morbidität.

Lebensqualität

In der Studie SUNSHINE wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

Bei den spezifischen UEs zeigte sich in dem Endpunkten Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein statistisch signifikanter Nachteil von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Bei diesen aufgetretenen Ereignissen handelt es sich sämtlich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fidaxomicin wurde eine Teilpopulation der einfach verblindeten, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNSHINE vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In der Studie fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zur globalen Heilung und zum Sistieren der Diarrhö liegt, aufgrund des statistisch signifikanter Unterschieds im Endpunkt globale Heilung, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse ergeben sich in der Gesamtschau keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Erkrankungen des Nervensystems) lässt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fidaxomicin feststellen. Bei diesen aufgetretenen Ereignissen handelt es sich sämtlich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.

Damit ist ein Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin für den Endpunkt Nebenwirkungen nicht belegt.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheiten in der Aufteilung der Patienten nach Schweregrad der Erkrankung sowie der fehlenden Verblindung in der Studie Sunshine, lässt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Fidaxomicin. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Metronidazol oder Vancomycin vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der einfach verblindeten RCT SUNSHINE vor, in der Fidaxomicin mit Vancomycin verglichen und die zweckmäßige Vergleichstherapie damit umgesetzt wurde.

In den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

In der Gesamtschau ist für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDI ein Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin nicht belegt.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Vancomycin vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der einfach verblindeten RCT SUNSHINE vor, in der Fidaxomicin mit Vancomycin verglichen und die zweckmäßige Vergleichstherapie damit umgesetzt wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fidaxomicin. Hier zeigt sich, dass in der Behandlungsgruppe mit Fidaxomicin von 51 Patienten 37 Patienten eine Heilung nach oben genannten Kriterien erreicht haben. Dagegen wurde in der Behandlungsgruppe mit Vancomycin lediglich bei 12 von 31 Patienten eine Heilung erreicht. In der Kategorie Morbidität beim Endpunkt globale Heilung zeigte sich ein beträchtlicher Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin und für den Endpunkt Sistieren der Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie Nebenwirkungen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch wurden statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zu Ungunsten von Fidaxomicin gezeigt. Bei diesen aufgetretenen Ereignissen handelt es sich sämtlich um nicht schwerwiegende

Nebenwirkungen, die für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.

Es verbleiben Unsicherheiten in der Aufteilung der Patienten nach Schweregrad der Erkrankung sowie der fehlenden Verblindung in der Studie Sunshine.

In der Gesamtschau wird Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin festgestellt.

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).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz in der vorliegenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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™ (Wirkstoff: Fidaxomicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Zunächst wurde anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden, dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fidaxomicin	Kontinuierlich, 2 x täglich	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Metronidazol	Kontinuierlich, 1 x täglich	7	1	7
Vancomycin	Kontinuierlich, 4 x täglich	10	1	10
Patientenpopulation b)				
Vancomycin	Kontinuierlich, 4 x täglich	10	1	10

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch die regelhafte Dauer der antibiotischen Therapie angenommen. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter der Annahme, dass ein Patient nur eine antibiotische Therapie pro Jahr erhält, weitere Rezidive werden in den Jahrestherapiekosten daher nicht abgebildet.

Die empfohlene Dosis von Metronidazol wird in der jeweiligen Fachinformation als Spanne² angegeben. Zur besseren Nachvollziehbarkeit wurde für Kinder und Jugendliche > 12 Jahren eine mittlere Dosierung von 1000 mg pro Tag auf zwei Einzeldosen verteilt abgebildet.

Die empfohlene Tagesdosis von Vancomycin unterscheidet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und wird bei milden Verläufen mit 500 mg pro Tag und bei schweren Verläufen mit 2000 mg pro Tag berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 7,6 kg für Kinder im Alter von unter einem Jahr sowie 42,1 kg für Kinder im Alter von < 12 Jahren).³

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere

² Laut FI Arilin® 500 mg mittlere Dosis 0,75 – 1 g auf 2 – 3 Einzeldosen pro Tag verteilt

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>

verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt und ein anfallender Verwurf nach Ablauf der Haltbarkeit mit eingerechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fidaxomicin	<u>≥ 12,5 kg:</u> 200 mg	400 mg	2 x 200 mg	10	20 x 200 mg
	<u>7,0 - < 9,0 kg:</u> 120 mg	240 mg	2x 120 mg	10	20 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Metronidazol	<u>≥ 12 Jahren:</u> 500 mg	1 x 1000 mg	2 x 500 mg	7	14 x 500 mg
	<u>< 1 Jahr:</u> 20-30 mg/kg =152 – 228 mg	152 – 228 mg	1 x 500 mg	7	7 x 500 mg
Vancomycin	<u>≥ 12 Jahren:</u> 125 mg	500 mg	4 x 125 mg	10	40 x 125 mg
	<u>< 1 Jahr:</u> 10 mg/kg = 76 mg	304 mg	0,6 x 500 mg	10	6 x 500 mg
Patientenpopulation b)					
Vancomycin	<u>≥ 12 Jahren:</u> 2 x 250 mg	2000 mg	8 x 250 mg	10	80 x 250 mg
	<u>< 1 Jahr:</u> 10 mg/kg = 76 mg	304 mg	0,6 x 500 mg	10	6 x 500 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fidaxomicin 200 mg	20 FTA	1.795,11 €	1,77 €	101,89 €	1.691,45 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fidaxomicin 40 mg/ml ⁴	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Metronidazol 5 mg/ml ⁵	10 INF	69,15 €	1,77 €	4,74 €	62,64 €
Metronidazol 500 mg ⁶	20 FTA	17,32 €	1,77 €	0,53 €	15,02 €
Vancomycin 500 mg	10 TSS	114,29 €	1,77 €	5,04 €	107,48 €
Vancomycin 125 mg	28 HKP	261,81 €	1,77 €	43,61 €	216,43 €
Patientenpopulation b)					
Vancomycin 500 mg	10 TSS	114,29 €	1,77 €	5,04 €	107,48 €
Vancomycin 250 mg	28 HKP	375,64 €	1,77 €	17,76 €	356,11 €
FTA: Filmtablette; HKP: Hartkapsel; INF: Infusionslösung; TSS: Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

⁴ Fidaxomicin Granulat 40 mg/ml ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich

⁵ Festbetrag

⁶ Festbetrag

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 11. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fidaxomicin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2020 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 10. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel 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 wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. August 2020 19. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken