



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Fidaxomicin

Vom 3. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Anhang.....	26
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	26
C. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen.....	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4 Therapiekosten.....	33
D. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	41
5.2 Stellungnahme der AkdÄ.....	76

5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & Dohme GMBH	87
5.4	Stellungnahme der Shionogi GmbH	91
5.5	Stellungnahme des vfa	98
5.6	Stellungnahme der DGHO und GPOH	106
E.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	126
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140

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 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 vorgetragenen 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

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>

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 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

5. Beschluss



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

Vom 3. September 2020

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

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

Fidaxomicin

Beschluss vom: 3. September 2020
In Kraft getreten am: 3. September 2020
BAnz AT 01.10.2020 B5

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

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

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metronidazol oder Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs ^c (ergänzend dargestellt)	50	40 (80,0)	28	21 (75,0)	–
SUEs ^c	50	15 (30,0)	28	8 (28,6)	1,05 [0,51; 2,16]; 0,895
Abbruch wegen UEs ^d	50	1 (2,0)	28	0 (0)	1,71 [0,07; 40,53]; 0,573 ^e
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	50	9 (18,0)	28	0 (0)	OR: 8,19 [1,58; ∞]; 0,014 ^f
<p>a. RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter.</p> <p>b. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.</p> <p>c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p>					

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

ca. 160 Patienten

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

ca. 190 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 3. September 2020

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

I.

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

Fidaxomicin

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

Difclir 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.

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metronidazol oder Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vancomycin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt Merkmal - Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
globale Heilung	49	30 (61,2)	17	10 (58,8)	1,04 [0,66; 1,64] ^c ; 0,863

Effektmodifikation zum Endpunkt globale Heilung durch Geschlecht

männlich	24	11 (45,8)	8	7 (87,5)	0,52 [0,32; 0,87] ^h ; 0,013 ⁱ
weiblich	25	19 (76,0)	9	3 (33,3)	2,27 [0,88; 5,88] ^h ; 0,089 ⁱ

Gesamt

Interaktion:

0,007ⁱ

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Sistieren der Diarrhö ^g (ergänzend dargestellt)	49	97,0 [39,0; 148,0] 34 (69,4)	17	100,0 [27,0; n. e.] 11 (64,7)	1,27 [0,63; 2,56] ^h ; 0,508

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a

Endpunkt nicht erhoben

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



Nebenwirkungen

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

a: Wenn nicht anders angegeben RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter.

b: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Da in einem Studienarm 0 Ereignisse auftraten, wurde in beiden Studienarmen der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.

c: Eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.

d: Relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

e: Grund für den Abbruch war der PT Erbrechen.

f: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Alter.

g: Dauer (erfasst in Stunden, Aufrundung nach ≥ 30 Minuten) ab der 1. Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö (Patientinnen und Patienten < 2 Jahre) bzw. des letzten ungeformten Stuhlganges (Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre), jeweils am Tag vor den ersten 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö bzw. mit < 3 ungeformten Stuhlgängen und Andauern bis zum Ende der Behandlungsphase.

h: Eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.

i: RR, KI und p-Wert sowie p-Wert der Interaktionstestung aus logistischem Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Morbidität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

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

Mortalität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamt mortalität	51	0 (0)	31	0 (0)	-



Morbidität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
globale Heilung	51	37 (72,5)	31	12 (38,7)	1,89 [1,16; 3,03] ^b ; 0,009

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Sistieren der Diarrhö ^h (ergänzend dargestellt)	51	42,0 [23,0; 143,0] 40 (78,4)	31	102,0 [45,0; 172,0] 21 (67,7)	1,41 [0,83; 2,44] ⁱ ; 0,209

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a

Endpunkt nicht erhoben

Nebenwirkungen

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

a: RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter.

b: Eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.

c: Relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

d: Grund für den Abbruch war der PT Kolitis.

e: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Da in einem Studienarm 0 Ereignisse auftraten, wurde in beiden Studienarmen der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.

f: Eigene Berechnung mittels SAS 9.4 (Prozedur „proc logistic“, Statement „exact“, Option „exact“), exakte bedingte logistische Regression nach [25]; 1-seitiger p-Wert.

g: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Alter.

h: Dauer (erfasst in Stunden, Aufrundung nach ≥ 30 Minuten) ab der 1. Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö (Patientinnen und Patienten < 2 Jahre) bzw. des letzten ungeformten Stuhlganges (Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre), jeweils am Tag vor den ersten 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö bzw. mit < 3 ungeformten Stuhlgängen und Andauern bis zum Ende der Behandlungsphase.

i: Eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.

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



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	**	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Morbidität	↑	Vorteile in der globalen Heilung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Nebenwirkungen	**	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ** : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen
ca. 160 Patienten
- b) Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen
ca. 190 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fidaxomicin 200 mg Tabletten	1 691,45 €
Fidaxomicin 40 mg/ml Granulat ²	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Metronidazol	15,02 – 62,64 €
Vancomycin	107,48 – 432,86 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fidaxomicin 200 mg Tabletten	1 691,45 €
Fidaxomicin 40 mg/ml Granulat ²	nicht bezifferbar

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vancomycin	107,48 – 1 068,33 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

C. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. März 2020 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. Juni 2020 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"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 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"

2.2.2 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"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

D. 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 Ärztesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fidaxomicin (Neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kin



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fidaxomicin (Neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fidaxomicin
- **Handelsname:** Dificlir®
- **Therapeutisches Gebiet:** Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-519)

Modul 1

(PDF 206,14 kB)

Modul 2

(PDF 497,92 kB)

Modul 3

(PDF 1,66 MB)

Modul 4

(PDF 14,03 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/530/>

15.06.2020 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fidaxomicin (Dificlir®)

DIFICLIR Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fidaxomicin zur Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) bei Patienten < 18 Jahre ist:

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

Metronidazol oder Vancomycin

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

Vancomycin

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Hinweis:

Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Stand der Information: August 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 850.43 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 27.07.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fidaxomicin - 2020-03-15-D-519*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 27.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 unter 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 September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.01.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/530/>

15.06.2020 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Juli 2020 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	06.07.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	06.07.2020
MSD SHARP & Dohme GMBH	29.06.2020
Shionogi GmbH	03.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	06.07.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Maechler, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hoffmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ruof, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hatz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Rascher, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Sauerbruch, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
MSD SHARP & Dohme GMBH						
Escher, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pelz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Shionogi GmbH						
Niemeyer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Volz, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO; GPOH						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Weichert, Hr. Dr. (GPOH)	nein	nein	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	06. Juli 2020
Stellungnahme zu	Fidaxomicin/DIFICLIR™
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Astellas begrüßt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der aktuellen Nutzenbewertung der neuen pädiatrischen Indikation bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion (CDI) einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin festgestellt hat. Gemäß der Nutzenbewertung des IQWiG beruht diese Einschätzung primär auf der hohen Relevanz des Endpunktes „Globale Heilung“ und den entsprechend positiven Resultaten der SUNSHINE-Studie (RR: 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,89]); p = 0,01).</p> <p>Es gibt allerdings einige weitere relevante Aspekte, die vom IQWiG außer Acht gelassen werden, jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens von Fidaxomicin maßgeblich sind. Diese umfassen neben konkreten Einzelaspekten (siehe separate Ausführungen in der schriftlichen Stellungnahme), auch generelle Besonderheiten des vorliegenden Anwendungsgebietes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gerade bei schweren Krankheitsbildern werden bei Kindern und Jugendlichen Medikamente aufgrund fehlender pädiatrischer Studien häufig „<i>off-label</i>“ eingesetzt. Vielfältige Initiativen sowohl der europäischen Kommission als auch der europäischen Zulassungsbehörde <i>European Medicines Agency</i> (EMA) befassen sich mit dieser Thematik und bemühen sich z. B. durch die Förderung von <i>Pediatric</i>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Investigation Plans</i> (PIP) oder durch die Spezifizierung der ethischen Voraussetzung für die Durchführung klinischer Studien in diesem vulnerablen Patientenkollektiv Abhilfe zu schaffen. (1, 2) Der PIP von Fidaxomicin umfasst insgesamt fünf Studien und war zum Zeitpunkt der EMA Einreichung im Jahr 2018 bereits abgeschlossen. (3) Das pädiatrische Patientenkollektiv der pivotalen SUNSHINE-Studie ist durch eine hohe Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit schweren Primärerkrankungen charakterisiert. So liegt z. B. bei 44 % der pädiatrischen Patienten eine onkologische Grunderkrankung vor, 24 % der Patienten haben eine neurologische Grunderkrankung und 18 % eine Erkrankung des Immunsystems. (4) Die erfolgreiche Finalisierung des PIP, die hohe Anzahl geheilter Patienten in der SUNSHINE-Studie (67 % vs. 46 % unter Vancomycin) und die darauf basierende pädiatrische Zulassungserweiterung sind vor dem Hintergrund der Vulnerabilität des beschriebenen Patientenkollektivs von erhöhter Bedeutung und sollten auch entsprechende Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung finden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Notwendigkeit innovativer antibiotischer Therapieverfahren ist ein hochaktuelles Thema und wurde bereits im Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) und in der 2./3. Lesung zum neuen Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FKG) gewürdigt und adressiert. (5, 6) Die Vorgaben des AM-VSG wurden explizit in die aktuell	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gültige Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufgenommen: „Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika soll die Resistenzsituation berücksichtigt werden.“ (5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO. (7) Auch die vom Bundeskabinett im Jahr 2015 verabschiedete Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) zur sektorenübergreifenden Optimierung der Antibiotika Resistenzen weist auf die Relevanz des Themas hin. (8) Der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG ist eine Berücksichtigung dieses Themas jedoch nicht zu entnehmen, obwohl 88 % der Patienten in der SUNSHINE-Studie, trotz vorangehender antibiotischer Therapie, nach wie vor eine persistierende Symptomatik zeigten und entsprechende weiterführende Therapien benötigten. (3)</p> <p>Aus den genannten Gründen hält Astellas die tiefergehende Auseinandersetzung mit der Notwendigkeit innovativer antibiotischer Therapieverfahren und die Würdigung der Besonderheit der pädiatrischen Studiensituation zur Ableitung eines Zusatznutzens für zwingend notwendig. Diese sollte ergänzend zu den im Folgenden dargestellten weiteren konkreten relevanten Aspekten zur Nutzenbewertung durchgeführt und vom G-BA kommentiert werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15, Zeile 16–34	<p><u>Gesamtpopulation vs. Teilpopulationen als Betrachtungsebene zur Ableitung des Zusatznutzens von Fidaxomicin</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG führt die Bewertung des Zusatznutzens anhand von zwei Teilpopulationen durch und lehnt die von Astellas durchgeführte Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation ab:</p> <p><i>„Für die Fragestellung 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung sind jeweils Teilpopulationen der Studie SUNSHINE relevant. Zwar stellt der pU die Ergebnisse der von ihm gebildeten Teilpopulationen (siehe unten) dar, allerdings zieht er für die Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation heran. Dies begründet er damit, dass sich aus den von ihm zum Schweregrad des Krankheitsverlaufs (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf vs. Patientinnen und Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf) post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen in der Gesamtpopulation über die von ihm betrachteten Endpunkte keine Effektmodifikation ergäbe und daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen gemäß Festlegung des G-BA übertragbar seien. Ein nicht signifikanter Interaktionstest ist allerdings nicht ausreichend, um auf eine Gleichheit der</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Teilpopulationen zu schließen. Beim Feststellen von Gleichheit handelt es sich vielmehr um eine Äquivalenzfragestellung, sodass ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest allein nicht das Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulation für Aussagen zur Teilpopulation rechtfertigt. Darüber hinaus zeigen sich insbesondere für den Endpunkt globale Heilung in den Teilpopulationen der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungsbedürftigem Krankheitsverlauf) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf) abweichende Effekte (siehe Tabelle 28). Daher wird für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung die jeweils relevante Teilpopulation herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine wesentliche Herausforderung der Studienplanung bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv ist die Rekrutierung einer ausreichend großen und konsistenten Patientenpopulation. (9) So werden ca. 1/5 der pädiatrischen Studien aufgrund von Problemen bei der Rekrutierung der Patienten vorzeitig abgebrochen. (10) Mit der SUNSHINE-Studie ist es gelungen, Daten zu 148 pädiatrischen CDI-Patienten zu erheben. Eine Unterteilung nach Schweregrad wurde <i>a posteriori</i> durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu entsprechen. Die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darstellung im Dossier, die sich an der ursprünglichen Studienplanung und am statistischen Analyseplan (SAP) (11) orientiert und den Zusatznutzen von Fidaxomicin auf Ebene der Gesamtpopulation ableitet, hält Astellas jedoch für angemessen und zielführend. Die Gesamtzahl der Patienten in der SUNSHINE-Studie wurde mit dem „<i>Pediatric Development Committee</i>“ der EMA als Teil des <i>Pediatric Investigational Plans</i> abgestimmt und basierte sowohl auf klinischen als auch praktischen Erwägungen, da die Prävalenz der Zielerkrankung in der Studienpopulation als sehr gering eingeschätzt wurde. (11) Die vom IQWiG geforderte und <i>a posteriori</i> durchgeführte Subgruppenanalyse nach Schweregrad führt zu einer Halbierung der Patientenpopulation (n = 51 mit Fidaxomicin behandelte Patienten haben einen schweren oder rekurrenten und n = 49 Patienten einen milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf). Durch diese im SAP nicht vordefinierte Halbierung der Patientenzahl ergibt sich aus statistischen Gründen ein erhebliches Risiko einen vorhandenen Zusatznutzen von Fidaxomicin aufgrund der geringeren Anzahl an Beobachtungen in den Teilpopulationen und den zugehörigen Subgruppenanalysen fälschlicherweise als „nicht vorhanden“ einzustufen.</p> <p>Dieses Problem spiegelt sich auch bei einigen wichtigen Ergebnissen der SUNSHINE-Studie wider. Bei den allesamt als patientenrelevant einzuschätzenden Endpunkten „Rekurrenz der CDAD“ (HR: 0,42 (95 %-KI [0,18; 0,95])); „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ (HR: 0,38 (95 %-KI [0,15; 0,98])) und „Abdominale</p>	<p>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 toxigenen 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schmerzen“ (HR: 0,25 (95 %-KI [0,09; 0,70])) zeigt sich jeweils auf der Ebene der Gesamtpopulation ein Zusatznutzen, welcher sich numerisch ebenfalls in den <i>a posteriori</i> definierten Subgruppen abbildet. Allerdings wurde in den nach Schweregrad unterteilten Subgruppen keine statistische Signifikanz erreicht, da die Konfidenzintervalle aufgrund der im SAP nicht vorgesehenen Halbierung der Patientenzahl zu breit waren.</p> <p>Den Zusatznutzen von Fidaxomicin aus diesem Grund für die Endpunkte „Rekurrenz der CDAD“, „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ und „Abdominale Schmerzen“ als nicht vorhanden einzustufen, hält Astellas für nicht sachgerecht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens von Fidaxomicin sollte die Ebene der Gesamtpopulation der SUNSHINE-Studie herangezogen werden. Der Verlust an Informationen durch eine Aufteilung der Gesamtpopulation in Teilpopulation kann ansonsten zu falschen Interpretationen bezüglich des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin führen.</p>	<p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 43, Zeile 10–23	<p><u>Beträchtlicher Zusatznutzen bei Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis des Ergebnisses des Endpunkts „Globale Heilung“ für Patientinnen und Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen fest. Weiterhin stellt das IQWiG in der gleichen Teilpopulation einen nicht schwerwiegenden negativen Effekt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE) – Erkrankungen des Nervensystems“ fest. In der Gesamtschau leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin für Patientinnen und Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen aus den Ergebnissen ab.</p> <p><i>„In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver und ein negativer Effekt für Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Auf der positiven Seite zeigt sich für den Endpunkt globale Heilung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht auf der negativen Seite für das spezifische UE Erkrankungen des Nervensystems ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß.“</i></p> <p><i>Da der Endpunkt globale Heilung der Endpunktkategorie</i></p>	<p>Gesamtbewertung / Fazit</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet wird, während es sich bei dem beobachteten negativen Effekt um eine nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkung handelt, wird davon ausgegangen, dass der negative Effekt den positiven Effekt bei der globalen Heilung nicht infrage stellt.</i></p> <p><i>Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG leitet in seiner Nutzenbewertung basierend auf der <i>a posteriori</i> durchgeführten Analyse der Teilpopulation der SUNSHINE-Studie mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin ab. Astellas unterstützt diese Einschätzung, möchte aber sehr deutlich auf die bereits genannte Notwendigkeit, die Ergebnisse auf Ebene der Gesamtpopulation bei der Bewertung des Zusatznutzen ebenfalls zu berücksichtigen, hinweisen. So ist neben dem beträchtlichen Zusatznutzen für die Teilpopulation der Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf basierend auf dem Endpunkt „Globale Heilung“ ebenfalls ein Zusatznutzen basierend auf den Endpunkten „Rekurrenz der CDAD“, „Zeit bis zur</p>	<p>handelt es sich sämtlich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.</p> <p>Damit ist ein Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin für den Endpunkt Nebenwirkungen nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rekurrenz der CDAD“ sowie „Abdominale Schmerzen“ abzuleiten.</p> <p>Hinsichtlich des vom IQWiG postulierten Schadenpotentials beim spezifischen UE „Erkrankungen des Nervensystems“ für die Teilpopulation der Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf ist zu beachten, dass entsprechende Nebenwirkungen bei neun Patienten unter Fidaxomicin berichtet wurden. Darunter befinden sich fünf Patienten mit Kopfschmerzen. Die Relevanz dieses Ergebnisses für die Nutzenbewertung ist jedoch fraglich, da die festgestellten Ereignisse überwiegend leichter Natur waren. Auch die EMA kam im EPAR zu dem Schluss, dass keine „clear patterns“ im Bereich der Nebenwirkungen zu sehen sind. Das Sicherheitsprofil der SUNSHINE-Studie wird seitens EMA als „reassuring“ beschrieben und entspricht dem bekannten positiven Nutzen-Risiko Profil von Fidaxomicin. Es wurden seitens EMA keine Sicherheitsbedenken für den <i>Risk Management Plan</i> identifiziert. (3)</p> <p>Hieraus einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin abzuleiten erscheint nicht sachgerecht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der beträchtliche Zusatznutzen von Fidaxomicin wird neben dem Ergebnis basierend auf dem Endpunkt „Globale Heilung“, auch durch die Ergebnisse basierend auf den 	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten „Rekurrenz der CDAD“ und „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ gestützt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt Fidaxomicin ein ausgeglichenes bis positives Profil. Bei den UE „Erkrankungen des Nervensystems“ liegt im Vergleich zu Vancomycin kein erhöhtes Schadenspotenzial vor. Zusätzlich stellt die Reduktion der abdominalen Schmerzen (statistisch signifikant auf Ebene der Gesamtpopulation zugunsten von Fidaxomicin) ein für die Patientinnen und Patienten positives Ergebnis dar, das ebenfalls zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte. 	
Seite 25,	<p><u>Ableitung eines geringeren Nutzens für Jungen mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG attestiert basierend auf dem Endpunkt „Globale Heilung“ für Jungen in der Patientenpopulation „Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI“ einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.</p> <p><i>„Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen</i></p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 21–30	<p><i>den Behandlungsarmen. Dies zeigt sich ebenfalls im Ergebnis der ergänzend dargestellten Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö. Allerdings liegt für den Endpunkt globale Heilung eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Jungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fidaxomicin. Für Mädchen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Jungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Für Mädchen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist damit für Mädchen nicht belegt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei einer nachträglich durchgeführten Subgruppenanalyse einer Teilpopulation handelt es sich aus statistischen und klinischen Gründen um eine Analyse, deren Aussagekraft im Allgemeinen sehr limitiert ist.</p> <p>Astellas ist der Auffassung, dass bei der Ableitung der Nutzensaussagen die Limitationen von Subgruppenergebnissen stets berücksichtigt und Kriterien für die Bewertung der Verlässlichkeit der Auswertung angewendet werden sollten.</p>	<p>Gesamtbewertung / Fazit</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen in der Gesamtbetrachtung der</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es existieren zahlreiche Arbeiten mit einer übereinstimmenden Schnittmenge an etablierten Regeln zum Umgang mit Subgruppenanalysen. (12-18)</p> <p>Im Folgenden werden die Kriterien zur Beurteilung der Verlässlichkeit von Subgruppenanalysen aus der Arbeit von Sun et al. 2012 herangezogen und in den Kontext mit den Subgruppenauswertungen der SUNSHINE-Studie gebracht. (16) Diese können grob in statistische Aspekte und klinische Aspekte eingeteilt werden.</p> <p>1. Statistische Aspekte</p> <p>a. <i>A priori Planung der Subgruppenanalysen:</i> als zentraler Punkt für die Verlässlichkeit von Subgruppenergebnissen gilt, dass diese <i>a priori</i> definiert worden sind. <i>Post hoc</i> durchgeführte Interaktionstests und Subgruppenanalysen fehlt hingegen der Beweischarakter. (15) Die Ableitung eines geringeren Nutzens auf Basis einer <i>post hoc</i> durchgeführten Subgruppenanalyse einer Teilpopulation erscheint daher fraglich.</p> <p>b. <i>Multiple Testthematik:</i> Die Ableitung der Nutzensaussagen für Subgruppen im Fall von signifikanten Interaktionstests ist, insbesondere im Hinblick auf das Problem des</p>	<p>Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>multiplen Testens, nicht zielführend. Aufgrund der zahlreichen Subgruppenanalysen ist es sehr wahrscheinlich, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe bzw. eines Interaktionstests statistisch signifikant sind, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. (13) Daher sollte die Multiplizität hinsichtlich der Anzahl der Subgruppen bei der Ableitung der Nutzensaussage zwingend berücksichtigt werden. (15)</p> <p>c. <i>Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte:</i> Da nur für den Endpunkt „Globale Heilung“ ein Subgruppeneffekt für das Merkmal „Geschlecht“ aufgetreten ist, liegt kein systematischer Subgruppeneffekt über die verschiedenen Endpunkte hinweg vor. Die Ableitung einer Nutzensaussage basierend auf lediglich einem Subgruppeneffekt eines Endpunkts ist daher nicht nachvollziehbar.</p> <p>d. <i>Faktor einer stratifizierten Randomisierung:</i> Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Verlässlichkeit von Subgruppenergebnissen ist, dass die Subgruppenmerkmale als Faktor zur stratifizierten Randomisierung berücksichtigt worden sind. Eine Stratifizierung nach Geschlecht und Krankheitsschwere war in der SUNSHINE-Studie <i>a priori</i> jedoch nicht vorgesehen. Deshalb ist eine ausgeglichene Verteilung</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezüglich der Subgruppenmerkmale in den Studienarmen nicht gewährleistet. Folglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Endpunkt „Globale Heilung“ um eine zufällige Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ handelt.</p> <p>2. <i>Klinische Aspekte: Medizinische Rationale und Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen:</i> Für den beobachteten Unterschied zwischen Mädchen und Jungen in der Patientenpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf gibt es keine medizinische Rationale. Aus pharmakologischer Sicht existiert keine plausible Erklärung für eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fidaxomicin bei Mädchen und Jungen. Auch aus klinischer Sicht ist dieser Unterschied nicht erklärbar, da es keine medizinische Evidenz gibt, in der ähnliche Ergebnisse berichtet wurden. Konkret gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die zu vergleichbaren Ergebnissen gekommen sind und auch auf Basis bereits vorhandener Evidenz zu Fidaxomicin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CDI, die bereits in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren eingehend bewertet wurde (Vorgangsnummer 2013-01-15-D-051), konnte keine Effektmodifikation durch das Geschlecht festgestellt werden. (19)</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien und Limitationen kann auf Basis der <i>post hoc</i> durchgeführten, explorativen Subgruppenanalysen kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen abgeleitet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der dargestellten Punkte ist die vom IQWiG zitierte Subgruppenanalyse basierend auf dem Merkmal „Geschlecht“ nicht verlässlich und aussagekräftig. Aufgrund der vollständig fehlenden medizinischen Rationale und der starken methodischen Limitationen ergibt sich kein Anhaltspunkt, auf Basis dessen man von einem wahren Effekt ausgehen könnte. Ein geringerer Nutzen für Jungen in der Teilpopulation „Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI“ kann folglich nicht abgeleitet werden.</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4 , Zeile 25–30	<p><u>Einstufung der Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse als Anhaltspunkt</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG stuft die Aussagesicherheit der von Astellas vorgelegten Ergebnisse mit einem Anhaltspunkt ein. Als Gründe werden hierfür die herangezogenen Kriterien zur Bildung der Teilpopulationen „Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf“ und „Patientinnen und Patienten mit schwerem/rekurrentem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf“ sowie das potenziell hohe Verzerrungspotential der Ergebnisse für alle Endpunkte außer des Endpunkts „Gesamtmortalität“ genannt. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie SUNSHINE wird vom IQWiG als niedrig eingestuft.</p> <p><i>„Der pU hat die Patientinnen und Patienten post hoc der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf (Fragestellung 1) oder schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Fragestellung 2) zugeordnet. Die vom pU herangezogenen Kriterien zur Definition der Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen führen zu einer verminderten Aussagesicherheit, sodass auf dieser Basis maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.“</i></p> <p>[...]</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5 , Zeile 2–10	<p><i>„Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUNSHINE als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der übrigen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft.</i></p> <p><i>Zusätzlich zu den Einschränkungen beim Verzerrungspotenzial der betrachteten Endpunkte ist aufgrund der Unsicherheit bei der Bildung der Teilpopulationen die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten als eingeschränkt einzustufen.</i></p> <p><i>Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Da das Thema Aussagesicherheit wie im Abschnitt „Sachlage“ beschrieben mehrere Teilaspekte umfasst, werden diese im Folgenden einzeln diskutiert.</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Kriterien zur Einteilung der in SUNSHINE untersuchten Kinder und Jugendlichen in die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen: Wie vom IQWiG korrekt beschrieben wurden entsprechend der vom G-BA formulierten Fragestellungen die Ergebnisse der SUNSHINE-Studie im</i> 	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingereichten Nutzendossier aufgeteilt in zwei Teilpopulationen dargestellt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Studie SUNSHINE für die Gesamtpopulation berichtet. Die zwei Teilpopulationen umfassten Kinder und Jugendliche mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Teilpopulation 1) und Kinder und Jugendliche mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Teilpopulation 2). Sofern mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag, wurden die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 zugewiesen. Lag entsprechend keines der Kriterien vor, erfolgte eine Zuweisung zu Teilpopulation 1: (20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (> 38,5°C) • ausgeprägte Leukozytose > 15 x 10⁹/l bei Studienbeginn • Anstieg des Serum Kreatinins (altersadaptierte Betrachtung auf Grundlage der Empfehlung von Weichert et al. 2015 (21) und gemäß der Kriterien nach Posmyk 2019 (22)) • rekurrente Erkrankung (erneutes Auftreten einer Diarrhö, wenn die Vorgeschichte einer Diarrhö im eCRF erfasst war) <p>Wie das IQWiG ebenfalls treffend beschrieben hat, gibt es in der Literatur und auf der Grundlage von Leitlinien keine alleinigen und eindeutigen Kriterien, die für eine Einteilung in</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>milde sowie schwere/rekurrente Krankheitsverläufe bei Kindern- und Jugendlichen heranzuziehen wären. Das IQWiG erklärt weiterhin, dass die von Astellas vorgelegten Kriterien in der Literatur Anwendung finden und aus inhaltlicher Sicht keine der existierenden Definitionen zu bevorzugen ist. Auch in der Erstbewertung von Fidaxomicin wurden beide Schweregradeinteilungen als gleichwertig akzeptiert. (19) Folglich kann die bloße Existenz alternativer Operationalisierungen nicht herangezogen werden, um auf eine mögliche Unsicherheit der Ergebnisse zu verweisen. Hierfür müssten vielmehr eindeutige Argumente präsentiert werden, die auf eine falsche Einteilung der in der SUNSHINE-Studie untersuchten Kinder- und Jugendlichen in die genannten Teilpopulation hinweisen. Die Aussagesicherheit kann daher allein auf Grundlage der gewählten Kriterien zur Definition der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen nicht herabgestuft werden. Stattdessen sollte die Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse als „Hinweis“ eingestuft werden.</p> <p>2. <i>Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Basis des Endpunkts „Globale Heilung“:</i></p> <p>a. Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung einen unklaren Anteil ersetzter Werte als einen der beiden Gründe für die potenzielle hohe Verzerrung. Für drei</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(3 %) Kinder und Jugendliche im Fidaxomicin-Arm (ITT-Population) lagen nicht alle Daten zur Berechnung des Endpunkts „Globale Heilung“ bis Studienende vor. Für den Vancomycin-Arm (ITT-Population) lagen für vier (8,3 %) Kinder und Jugendliche nicht alle Daten zur Berechnung des Endpunkts „Globale Heilung“ bis Studienende vor. Zur Untersuchung des möglichen Effekts der fehlenden Daten auf die Ergebnisse wurden von Astellas entsprechende Analysen für die Gesamtpopulation mit und ohne Anwendung der multiplen Imputationsmethode berechnet. Der Tabelle 1 kann entnommen werden, dass sich für den Vancomycin-Arm ohne und mit Anwendung der multiplen Imputation eine Veränderung beim Erreichen des Endpunkts „Globale Heilung“ von 45,8 % (keine multiple Imputation) auf 51,8 % (mit multipler Imputation) ergibt. Für den Fidaxomicin-Arm würden auf Grundlage der Analyse mit multipler Imputation 69,8 % der Kinder und Jugendlichen den Endpunkt „Globale Heilung“ erreichen im Vergleich zu 67,0 % auf Basis der Analyse ohne multiple Imputation. Beim Vergleich beider Verfahren ergibt sich für die Differenz zwischen den Behandlungsarmen also nur ein geringfügiger</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied in Höhe von 3,2 % (ohne multiple Imputation: 21,2 % vs. mit multipler Imputation: 18 %). Folglich kann angenommen werden, dass die Robustheit der Ergebnisse auf Basis des Endpunkts „Globale Heilung“ in keinem relevanten Ausmaß durch fehlende Werte beeinflusst wird. Ferner wird darauf hingewiesen, dass für die Berechnung der im Dossier dargestellten Analysen zum Endpunkt „Globale Heilung“ keine multiple Imputation angewandt wurde. Die angegebenen Ergebnisse basieren also rein auf den tatsächlich erhobenen Werten.</p> <p>Tabelle 1: Globale Heilung zu Behandlungsende + 30 Tage (ITT-Population)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Endpunkt	Fidaxomicin N = 100	Vancomycin N = 48	Differenz Fid. – Van.	Adjustierte Differenz Fid. – Van.	
	Bestätigtes klinisches Ansprechen					
	Ja	78 (78,0 %)	32 (66,7 %)			
	Nein	19 (19,0 %)	12 (25,0 %)			
	Fehlend	3 (3,0 %)	4 (8,3 %)			
	Globale Heilung Berechnet über alle Patienten					
	Ja – n (%)	67 (67,0 %)	22 (45,8 %)	21,2 %	21,5 %	
	95 %-KI	[56,9 %; 76,1 %]	[31,4 %; 60,8 %]		[4,5 %; 37,3 %]	
	Globale Heilung Berechnet mittels Imputation					
	Ja – %	69,8 %	51,8 %	18,0 %	18,2 %	
	95 %-KI	[60,6 %; 79,0 %]	[37,3 %; 66,4 %]		[1,4 %; 34,9 %]	
	Quelle: (4)					
	Abkürzungen: Fid.: Fidaxomicin; KI: Konfidenzintervall; Van.: Vancomycin					
	b. Das IQWiG nennt als weiteren möglichen Grund einer potenziell hohen Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts „Globale Heilung“ die fehlende					

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verblindung sowohl bei Patientinnen und Patienten als auch ggf. bei Prüferinnen und Prüfern. Für die mögliche Entblindung teilnehmender Prüferinnen und Prüfern führt das IQWiG eine Passage aus Modul 4A, Anhang 4-E an (S. 345), in der beschrieben wird, dass die Merkmale der Studienmedikation und der pädiatrischen Population das Risiko einer unbeabsichtigten Entblindung von Prüferinnen und Prüfern mit sich bringen. Im Bericht des IQWiG fehlt jedoch die Information, dass die Studienmedikation in einem verblindeten Umkarton bereitgestellt wurde, um eine unabsichtliche Entblindung zu vermeiden (Modul 4A, Anhang 4-E). (20) Das Risiko einer unabsichtlichen Entblindung des Prüfpersonals ist daher als sehr gering einzustufen. Wie bereits im Dossier ausgeführt waren Patientinnen und Patienten und deren Eltern und Erziehungsberechtigten in der SUNSHINE-Studie unverblindet gegenüber der Studienmedikation. Im Fall, dass die Kinder und Jugendlichen nicht hospitalisiert waren, wurden die unverblindeten Personen (insbesondere Eltern und Erziehungsberechtigte) bezüglich Ihrer Aufgaben zur Erhebung der benötigten Daten (z. B. Zeitpunkt und Beschaffenheit der Diarrhö, Geschmack der</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienmedikation) genau instruiert. Die Datenerhebung erfolgte anhand eines strukturierten Fragebogens. Es ist davon auszugehen, dass Eltern und Erziehungsberechtigte ein besonderes Augenmerk auf die korrekte Datenerfassung aufgrund des vulnerablen Zustands ihrer Kinder haben sollten. Weiterhin ist die Erfassung von Vorhandensein/Abwesenheit und Anzahl der wässrigen Diarrhö eine objektive Aufgabe. Weshalb es hierbei zu systematischen Erfassungsfehlern kommen sollte, die einen Effekt auf die Ergebnisse des Endpunkts „Globale Heilung“ haben, bleibt anhand der Ausführungen des IQWiG unklar. Aufgrund der genannten Aspekte sollte vielmehr davon ausgegangen werden, dass die Datenerfassung für den Endpunkt „Globale Heilung“ korrekt erfolgte. Das Verzerrungspotential sollte entsprechend als niedrig eingestuft werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die von Astellas gewählten Kriterien zur Unterteilung der Population in Kinder und Jugendliche mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf und Kinder und Jugendliche mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf sind, wie vom IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigt, inhaltlich korrekt. Das bloße Vorhandensein von alternativen Operationalisierungen ist ohne Nachweis eines Mangels der gewählten Kriterien kein hinreichender Grund, um die Aussagekraft der Ergebnisse in Frage zu stellen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Globale Heilung“ ist darüber hinaus als niedrig einzustufen, da der Anteil an fehlenden Werten keinen relevanten Einfluss auf die Robustheit der vorgelegten Ergebnisse hat und es keinen Hinweis auf eine fehlende Verblindung des Prüfpersonals gab. Weiterhin ist es unplausibel, dass die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie deren Eltern und Erziehungsberechtigten einen relevanten Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse zur globalen Heilung gehabt haben soll. Folglich ist die Aussagesicherheit der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse als Hinweis einstuft.</p>	
Seite 47, Zeile	<p><u>Unterschätzung der abgeleiteten Anzahl an Patienten in der GKV-Population</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG geht bei der von Astellas vorgelegten Anzahl an Patienten in der GKV-Population von einer Unterschätzung aus.</p> <p><i>„Außerdem bezieht der pU die Diagnosedaten der Krankenhäuser ausschließlich anhand der ICD-10-GM Diagnose A04.7- ein, eine rezurrente Infektion mit Clostridioides difficile wird aber auch mit dem</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
19–26 Seite 54, Tabelle 26, Spalte 4, Zeile 2	<p><i>Zusatzcode U69.40! codiert [29]. Es ist davon auszugehen, dass dieser Zusatzcode nicht berücksichtigt wurde.</i></p> <p><i>Insgesamt ist in diesem Schritt von einer Unterschätzung auszugehen, da einerseits unklar ist, ob die Nebendiagnosen miterfasst wurden und andererseits Patientinnen und Patienten in ambulanter Behandlung untererfasst sind. Hierbei handelt es sich vermutlich überwiegend um Patientinnen und Patienten mit einer leichten Verlaufsform.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die beiden Fragestellungen unter Berücksichtigung der vom pU getroffenen Annahmen und beschriebenen Limitationen unterschätzt. Insbesondere die nicht einbezogenen Patientinnen und Patienten in ambulanter Behandlung, welche vermutlich eher eine leichte Verlaufsform aufweisen, führen zu einer Untererfassung. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen der Fragestellung 1 getrennt nach Geschlecht.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Neben den von Astellas bereits genannten Limitationen bei der Berechnung der Patientenpopulation (siehe auch S. 47. Nutzenbewertung), nennt das IQWiG weitere Limitationen. Es wird</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere der Aspekt angeführt, dass die fehlende Berücksichtigung des Zusatzzeichencodes U69.40! die Ursache einer Unterschätzung der Patientenpopulation sein solle.</p> <p>Die Angabe des Zusatzzeichencodes U69.40! wird – wie die Bezeichnung bereits vermuten lässt – zusätzlich zur ICD-10-GM Diagnose A04.7- kodiert. Dies geschieht ausschließlich bei rekurrenten Infektionen mit <i>Clostridium difficile</i>. Darüber gibt auch die Beschreibung des Zusatzzeichencodes Aufschluss: „Die Schlüsselnummer dient der Spezifizierung einer Infektion mit <i>Clostridium difficile</i> als rekurrente Infektion. Der jeweilige Zeitraum, in dem eine wieder aufgetretene Infektion als rekurrent zu bezeichnen ist, richtet sich nach den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI)“. Hieraus ist zu folgern, dass der Zusatzzeichencode U69.40! nicht ohne die Angabe der ICD-10-GM Diagnose kodiert werden soll. Zudem wird der Zusatzzeichencode üblicherweise bei der Wiederaufnahme aufgrund rekurrenter Infektionen kodiert, sodass hierdurch lediglich ein weiterer Fall und kein distinkter Patient erfasst wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die fehlende Berücksichtigung des Zusatzzeichencodes U69.40! führt zu keiner Unterschätzung der Patientenpopulation.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Seite 50, Zeile 33–35 und Seite 51, Zeile 1–6</p> <p>Seite 55, Tabelle</p>	<p><u>Ableitung einer höheren Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Fidaxomicin bei der Therapie von Kindern, die zwischen 9,0 und unter 12,5 kg wiegen und mit dem Granulat behandelt werden</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG ermittelt in der Nutzenbewertung für das Granulat eine Obergrenze der Jahrestherapiekosten von bis zu 7.624,40 €</p> <p>„Für Fidaxomicin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Fall bzw. Episode in Höhe von 1737,88 € bis 1906,10 €. Bei Rückfällen kann sich die Behandlungsdauer verlängern und es entstehen entsprechend höhere Kosten pro Fall bzw. Episode. Die Angaben des pU für die Untergrenze von Fidaxomicin sind plausibel. Unter der Annahme der vom pU angegebenen Kosten für das Granulat, das bis zu dem Stand 15.04.2020 nicht in der Lauer-Taxe aufgelistet ist, ist die Obergrenze der Kosten unterschätzt. Bei der Therapie von Kindern, die zwischen 9,0 und unter 12,5 kg wiegen und mit dem Granulat behandelt werden, können sich aufgrund des damit verbundenen Verbrauchs [8] Jahrestherapiekosten von bis zu 7624,40 € ergeben.“ [...]</p> <p>„[...] Unter der Annahme der Behandlung von Kindern mit einem Gewicht von < 12,5 kg und den vom pU angegebenen Kosten für das Granulat, das bis zu dem Stand 15.04.2020 nicht in der Lauer-Taxe</p>	<p>Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p> <p>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.</p> <table border="1" data-bbox="1200 1050 2078 1289"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Packungsgröße</th> <th>Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th>Rabatt § 130 SGB V</th> <th>Rabatt § 130a SGB V</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte									
Zu bewertendes Arzneimittel														

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
27, Spalte 4, Zeile 2	<p><i>aufgelistet ist, ist die Obergrenze der Kosten deutlich unterschätzt.“</i></p> <p>Anmerkung: Die vom IQWiG ausgewiesene Obergrenze der Jahrestherapiekosten von bis zu 7.624,40 € bei der Therapie von Kindern, die zwischen 9,0 und unter 12,5 kg wiegen, ist nicht korrekt und legt eine Überdosierung um das Vierfache der in der Fachinformation empfohlenen Wirkstoffmenge zugrunde. (23) Die korrekte Dosierung des Granulats gemäß Fachinformation ist in der nachfolgenden Tabelle 2 (entnommen aus dem Modul 3A) dargestellt: (23, 24)</p> <p>Tabelle 2: Dosierung und Verbrauch von Fidaxomicin (Filmtablette/Granulat). (24)</p>	Fidaxomicin 200 mg	20 FTA	1.795,11 €	1,77 €	101,8 9 €	1.691,45 €
		Fidaxomicin 40 mg/ml ⁴	-	-	-	-	-
		<p>⁴Fidaxomicin Granulat 40 mg/ml ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich</p>					

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<table border="1" data-bbox="288 531 1176 1086"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th>Gewicht (kg) des Patienten</th> <th>Verbrauch pro Gabe (alle 12 Stunden)</th> <th>Verbrauch pro Behandlungstag (zweimal täglich)</th> <th>Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 10 Tagen pro Jahr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Fidaxomicin (Filmtablette)</td> <td>Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 12,5 kg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> <td>4.000 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Fidaxomicin (Granulat)^a</td> <td>< 4,0 kg</td> <td>40 mg</td> <td>80 mg</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>4,0 – < 7,0 kg</td> <td>80 mg</td> <td>160 mg</td> <td>1.600 mg</td> </tr> <tr> <td>7,0 – < 9,0 kg</td> <td>120 mg</td> <td>240 mg</td> <td>2.400 mg</td> </tr> <tr> <td>9,0 – < 12,5 kg</td> <td>160 mg</td> <td>320 mg</td> <td>3.200 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 12,5 kg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> <td>4.000 mg</td> </tr> <tr> <td><i>Fidaxomicin (Spanne aus Granulat und Filmtablette)</i></td> <td><i>< 4,0 kg – ≥ 12,5 kg</i></td> <td><i>40 mg – 200 mg</i></td> <td><i>80 mg – 400 mg</i></td> <td><i>800 mg – 4.000 mg</i></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="288 1157 1176 1390">Für die Therapie wird in jedem Fall eine 150 ml Flasche, welche insgesamt 4.400 mg des Wirkstoffes Fidaxomicin enthält und insgesamt 110 ml der Suspension entspricht, benötigt. Je nach Körpergewicht fällt dementsprechend ein niedrigerer oder höherer Verwurf an. Ein ml Suspension beinhaltet wiederum 40 mg Fidaxomicin. Kinder, die zwischen 9,0 und unter 12,5 kg wiegen, erhalten gemäß Fachinformation 160 mg Fidaxomicin zwei Mal pro</p>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Gewicht (kg) des Patienten	Verbrauch pro Gabe (alle 12 Stunden)	Verbrauch pro Behandlungstag (zweimal täglich)	Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 10 Tagen pro Jahr)	Zu bewertendes Arzneimittel					Fidaxomicin (Filmtablette)	Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 12,5 kg	200 mg	400 mg	4.000 mg	Fidaxomicin (Granulat) ^a	< 4,0 kg	40 mg	80 mg	800 mg	4,0 – < 7,0 kg	80 mg	160 mg	1.600 mg	7,0 – < 9,0 kg	120 mg	240 mg	2.400 mg	9,0 – < 12,5 kg	160 mg	320 mg	3.200 mg	≥ 12,5 kg	200 mg	400 mg	4.000 mg	<i>Fidaxomicin (Spanne aus Granulat und Filmtablette)</i>	<i>< 4,0 kg – ≥ 12,5 kg</i>	<i>40 mg – 200 mg</i>	<i>80 mg – 400 mg</i>	<i>800 mg – 4.000 mg</i>	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Gewicht (kg) des Patienten	Verbrauch pro Gabe (alle 12 Stunden)	Verbrauch pro Behandlungstag (zweimal täglich)	Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 10 Tagen pro Jahr)																																							
Zu bewertendes Arzneimittel																																											
Fidaxomicin (Filmtablette)	Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 12,5 kg	200 mg	400 mg	4.000 mg																																							
Fidaxomicin (Granulat) ^a	< 4,0 kg	40 mg	80 mg	800 mg																																							
	4,0 – < 7,0 kg	80 mg	160 mg	1.600 mg																																							
	7,0 – < 9,0 kg	120 mg	240 mg	2.400 mg																																							
	9,0 – < 12,5 kg	160 mg	320 mg	3.200 mg																																							
	≥ 12,5 kg	200 mg	400 mg	4.000 mg																																							
<i>Fidaxomicin (Spanne aus Granulat und Filmtablette)</i>	<i>< 4,0 kg – ≥ 12,5 kg</i>	<i>40 mg – 200 mg</i>	<i>80 mg – 400 mg</i>	<i>800 mg – 4.000 mg</i>																																							

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungstag bzw. 3.200 mg Fidaxomicin für die Behandlungsdauer von 10 Tagen. Setzt man voraus, dass zur Herstellung der Suspension immer eine gesamte 150 ml Flasche pro Patient verbraucht wird, liegt die Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Kinder zwischen 9,0 und unter 12,5 kg bei 1.906,10 €. Astellas weist darauf hin, dass für die Kostenberechnung im Rahmen der Nutzenbewertung der gleiche Herstellerabgabepreis pro mg für Fidaxomicin Tabletten und Granulat angenommen wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die von Astellas im Dossier angegebene Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Fidaxomicin i.H.v 1.906,10 € ist korrekt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Europäische Kommission. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Revision 1 [online]. Stand: 18.09.2017. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2017.
2. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency policy on changes in scope of paediatric investigation plan (PIP) decisions [online]. Stand: 03.05.2013. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-changes-scope-paediatric-investigation-plan-decisions_en.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2013.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Dificlir [online]. Stand: 12.12.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-q-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2019.
4. Astellas Pharma Europe B.V. (APEB). Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Investigator-blind, Randomized, Parallel Group Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin Oral Suspension or Tablets Taken q12h, and Vancomycin Oral Liquid or Capsules Taken q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 16.08.2018. 2018.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz - AMVSG) [online]. Stand: 04.05.2017. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//%5B@attr id=%27bgbl117s1050.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr id%3D%27bgbl117s1050.pdf%27%5D_1593791709120 [Zugriff: 03.07.2020]. 2017.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FKG) [online]. Stand: 22.03.2020. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%2A%5B%40attr id=%27bgbl120s0604.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr id%3D%27bgbl120s0604.pdf%27%5D_1593792197439 [Zugriff: 03.07.2020]. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 09.06.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2020.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier [online]. Stand: 13.05.2015. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2015.
9. Shakhnovich, V., Hornik, C. P., Kearns, G. L., Weigel, J., Abdel-Rahman, S. M. How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. Clin Transl Sci 2019; 12(3): 218-230.
10. Pica, N., Bourgeois, F. Discontinuation and Nonpublication of Randomized Clinical Trials Conducted in Children. Pediatrics 2016; 138(3).
11. Astellas Pharma Europe B.V. (APEB). STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final Version 3.0: A Phase 3, Multicenter, Investigator-blind, Randomized, Parallel Group Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin Oral Suspension or Tablets Taken q12h, and Vancomycin Oral Liquid or Capsules Taken q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 20.04.2018. 2018.
12. Cook, D. I., GebSKI, V. J., Keech, A. C. Subgroup analysis in clinical trials. Med J Aust 2004; 180(6): 289-91.

13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials [online]. Stand: 31.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2019.
14. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen [online]. Stand: 25.03.2004. URL: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2004.
15. Rasch, A., Dintsios, C.-M. Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine methodische Bestandsaufnahme. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2015; 109(1): 69-78.
16. Sun, X., Briel, M., Busse, J. W., You, J. J., Akl, E. A. et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ 2012; 344: e1553.
17. Sun, X., Briel, M., Walter, S. D., Guyatt, G. H. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. BMJ 2010; 340: c117.
18. Yusuf, S., Wittes, J., Probstfield, J., Tyroler, H. A. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. JAMA 1991; 266(1): 93-8.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fidaxomicin [online]. Stand: 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2681/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_ZD.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2013.
20. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fidaxomicin (Dificlir™) - Modul 4A [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3602/2020-03-11_Modul4A_Fidaxomicin.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2020.
21. Weichert, S., Simon, A., von Müller, L., Adam, R., Schrotten, H. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 163(5): 427-436.
22. Posmyk, W. Nierenwerte [online]. Stand: 08.04.2019. URL: <https://www.onmeda.de/behandlung/nierenwerte.html> [Zugriff: 07.06.2019]. 2019.
23. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation. Stand: 02.2020. 2020.
24. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fidaxomicin (Dificlir™) - Modul 3A [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3601/2020-03-11_Modul3A_Fidaxomicin.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2020.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	06. Juli 2020
Stellungnahme zu	Fidaxomicin (Clostridioides-difficile-Infektion bei Kindern und Jugendlichen), Nr. 926, A20-25, Version 1.0, Stand: 10.06.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline. Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es wurde bereits 2011 zugelassen zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen (1).</p> <p>Nun erfolgte die Zulassung bei Kindern (allerdings sollen laut Fachinformation Neugeborene und Säuglinge unter sechs Monaten mit Vorsicht behandelt werden). Diese Anwendungsgebietserweiterung ist der Gegenstand des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier-bewertung S. 3, 9	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt (Tabelle 1):</p> <p>Tabelle 1</p> <table border="1" data-bbox="331 584 1205 895"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 584 472 651">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 584 904 651">Indikation</th> <th data-bbox="904 584 1205 651">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 651 472 775">1</td> <td data-bbox="472 651 904 775">Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI^c</td> <td data-bbox="904 651 1205 775">Metronidazol oder Vancomycin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 775 472 895">2</td> <td data-bbox="472 775 904 895">Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI^c</td> <td data-bbox="904 775 1205 895">Vancomycin</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 895 1205 1050"> a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden. c: Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung. CDAD: Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö; CDI: Clostridioides-difficile-Infektion </p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}	1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	Metronidazol oder Vancomycin	2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	Vancomycin	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Patienten < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen</u></p> <p>Metronidazol oder Vancomycin</p> <p>b) <u>Patienten < 18 Jahren mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridioides-difficile-assoziierten-Diarrhöen</u></p> <p>Vancomycin</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}									
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	Metronidazol oder Vancomycin									
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	Vancomycin									
IQWiG Dossier-bewertung S. 4–5, 10–19, 30–32	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die Nutzenbewertung wurde die zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Studie der Phase III SUNSHINE (2819-CL-0202) (2) eingeschlossen. Es handelt sich um eine pädiatrische Zulassungsstudie entsprechend dem vereinbarten</p>	<p>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</p>									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 17	<p>Paediatric Investigation Plan des Pädiatrieausschusses (PCDO) der EMA.</p> <p>In diese Studie wurden Kinder und Jugendliche mit bestätigter CDI-Infektion eingeschlossen. 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 drei ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor dem Screening aufgetreten sein. Insgesamt wurden 148 Patientinnen und 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). Von diesen Patientinnen und Patienten sind 66 für die Bewertung der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) und 82 für die Bewertung der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf) relevant.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Studie ist, dass es keine Kriterien für eine Schweregradeinteilung der Patienten gab, wie vom IQWiG bereits kritisiert. So mussten die relevanten Teilpopulationen für die oben genannten zwei Fragestellungen post-hoc gebildet werden, was die Aussagesicherheit der Ergebnisse für die Teilpopulationen schmälert (IQWiG Dossierbewertung S. 17). Schweregradeinteilungen für Kinder und Jugendliche sind seit 2017 beschrieben (3).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat auch für die Ableitung des Zusatznutzens nur die Gesamtpopulation herangezogen, was allerdings den Vorgaben des G-BA und auch klinischen Gesichtspunkten widerspricht.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter Kolitis, toxischem Megakolon, Ileus oder vorausgegangener chronisch entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Somit liegen zu diesen Patientinnen und Patienten, die ebenfalls zur CDI zählen, keine Daten vor.</p> <p>Weiterhin ist die Größe der Teilpopulationen gering.</p> <p>Die Behandlung der Patienten erfolgte über zehn Tage. Zu dem Zeitpunkt erfolgte die Evaluierung eines „Initial Clinical Response“. Zwei Tage nach Ende der medikamentösen Therapie (EMT) erfolgte eine Evaluation des „Confirmed Clinical Response“, dies war der primäre Endpunkt der Studie. Am 30. Tag nach EMT erfolgte die Evaluation der globalen Heilung unter Berücksichtigung persistierender oder rekurrenter Beschwerden (sekundärer Endpunkt der Studie). Die Patienten wurden nach EMT 30 Tage zur Erfassung von Nebenwirkungen nachbeobachtet.</p> <p>Insgesamt erscheinen diese Nachbeobachtungszeiten zu kurz und es ist unklar, wieso am Ende der Nachbeobachtung nicht eine weitere Testung auf Toxin im Stuhl erfolgte.</p> <p>Eine Erfassung von Patient Reported Outcomes (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) erfolgte nicht.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6–7, 19– 27, 33–40</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schließt in die Bewertung den Endpunkt „Mortalität“ ein. Die AkdÄ berücksichtigt diesen Endpunkt nicht, da dieser nicht Bestandteil der Studie war. Es starben drei Patienten im Fidaxomicin-Arm während der Studie und zwei Patienten kurz nach der Studie im Vancomycin-Arm, diese Todesfälle standen jedoch nicht in Verbindung mit der Studienmedikation.</p> <p>Die AkdÄ stimmt den weiteren eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Fragestellung 1</p> <p><u>Globale Heilung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fidaxomicin 30/49 Patienten (61,2 %) vs. Vancomycin 10/17 Patienten (58,8 %) • Relatives Risiko (RR) 1,04 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,66–1,64); p = 0,863 <p>Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich der globalen Heilung und auch nicht bezüglich des Sistierens der Diarrhö oder Nebenwirkungen.</p> <p>Das IQWiG beschreibt in einem Interaktionstest eine Effektmodifikation auf Basis des Geschlechts mit einem schlechteren Ergebnis in der globalen Heilung für Jungen. Solche positiven Interaktionstests auf Basis des Geschlechts finden sich immer wieder in IQWiG-Dossierbewertungen, ohne dass hierfür eine klinische Plausibilität belegt ist.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2</p> <p><u>Globale Heilung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fidaxomicin 37/51 Patienten (72,5 %) vs. Vancomycin 12/31 Patienten (38,7 %) • RR 1,89 (95 % CI 1,16–3,03); p = 0,009 <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fidaxomicin 9/50 Patienten (18 %) vs. Vancomycin 0 Patienten • Odds Ratio 8,19 (95 % CI 1,58 bis ∞); p = 0,014 <p>Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich der globalen Heilung zugunsten des Fidaxomicins. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Sistierens der Diarrhö oder bezüglich der</p>	<p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Sistieren der Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungsraten, mit Ausnahme der Rate an Erkrankungen des Nervensystems. Die hier angegebene kumulative Inzidenz von 18 % ist alarmierend, insbesondere, da diese Nebenwirkungen nicht mit dieser Häufigkeit im EPAR erwähnt werden (4). Hier muss der pU weitere Daten vorlegen.</p>	<p>die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7–8, 27– 30, 40–44</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Infektionen mit Clostridioides difficile bei Kindern und Jugendlichen ist orales Fidaxomicin bei mildem Verlauf nicht besser als orales Vancomycin. Wenn aber der Verlauf schwer ist und Rückfälle auftreten, ist orales Fidaxomicin der oralen Gabe von Vancomycin überlegen, da die Rezidivquote deutlich gesenkt wird. Dies konnte auch bei den wenigen Patienten (Responserate Fidaxomicin 37/51 = 72,5 %, Vancomycin 12/31 = 38,7 %) eindrucksvoll gezeigt werden (RR 1,89 (95 % CI 1,16–3,03); p = 0,009). Zudem genügt bei Fidaxomicin eine zweimalige Gabe pro Tag (bei Vancomycin 4 x pro Tag), was insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls als Vorteil zu werten ist.</p> <p>Die Bedeutung der gemeldeten Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems muss eingehender untersucht werden, zumal diese im EPAR (4) und in der vorangegangenen Sicherheitsstudie (5) nicht in dem Ausmaß wie im Dossier des pU beschrieben wurden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu: Aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen ist maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen möglich.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDI ein Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin nicht belegt.</p> <p>zu Patientengruppe b)</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1) nicht belegt. Die AkdÄ sieht für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten in der Aufteilung der Patienten nach Schweregrad der Erkrankung sowie der fehlenden Verblindung in der Studie Sunshine.</p> <p>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.</p>
	<p><u>Fazit</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1) nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ sieht für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma GmbH: Fachinformation "Dificlir™ 200 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2020.
2. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C et al.: Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 2019; ciz1149: Epub ahead of print.
3. Gnocchi M, Gagliardi M, Gismondi P et al.: Updated management guidelines for clostridioides difficile in paediatrics. Pathogens 2020; 9: 291.
4. European Medicines Agency (EMA): Dificlir® - Fidaxomicin: Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Juni 2020). Amsterdam, 12. Dezember 2019.
5. O'Gorman MA, Michaels MG, Kaplan SL et al.: Safety and pharmacokinetic study of fidaxomicin in children with clostridium difficile-associated diarrhea: A phase 2a multicenter clinical trial. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7: 210-218.

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & Dohme GMBH

Datum	29.. Juni 2020
Stellungnahme zu	Fidaxomicin
Stellungnahme von	MSD SHARP & Dohme GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU stellt in Modul 4 A, S.37, dar, dass in einer amerikanischen und pan-europäischen Studie keine Veränderung einer Fidaxomicin-Resistenz nachgewiesen werden konnte bzw. sich weiterhin eine Sensitivität der Erreger gegenüber Fidaxomicin von 100,0 % ergab.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG (S.30) an, dass diese in vitro Daten nicht relevant für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, sondern für die der Zulassung sei und sich relevante Unterschiede in der Resistenz auch im Endpunkt globale Heilung widerspiegeln müssten.</p> <p>MSD vertritt die Position, dass die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie ein ausreichendes Verhältnis der in vitro gemessenen minimalen Antibiotikakonzentration zur Hemmung (MHK) eines bakteriellen Infektionserregers im Verhältnis zu den in vivo erzielten Konzentrationen ist. In ihrer Interpretation sind sie letztlich alle von der Verfügbarkeit von Grenzwerten abhängig, die eine zuverlässige Voraussage von Therapieerfolg (Mikroorganismus „empfindlich“ oder „sensibel“) oder Misserfolg (Mikroorganismus „resistent“) erlauben.</p> <p>Die Empfindlichkeit der Erreger auf das Antibiotikum ist die Grundlage dafür, ob ein Antibiotikum zur Behandlung eingesetzt werden sollte. Nur so ist eine zielgerichtete erregerspezifische Therapie und damit ein Therapieerfolg möglich. Daher sollten nicht nur bei der Zulassung von Antibiotika, sondern auch bei der</p>	<p>Die Ausführungen zu In-vitro-Daten zur Einschätzung der Resistenzsituation werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG neben klinischen Daten auch Ergebnisse aus in vitro Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden. Die in vitro Wirksamkeit spiegelt sich im Rahmen klinischer Studien nicht zwangsläufig in klinischen Endpunkten, wie der globalen Heilung wider, sondern ist stark abhängig vom Studiendesign. Generell ist aufgrund der akuten Erkrankung der Patienten, der dringenden Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns und des Zeitbedarfs der mikrobiellen Diagnostik, eine Stratifizierung nach Resistenzprofilen zumeist nicht möglich.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP& DOHME

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Shionogi GmbH

Datum	03.07.2020
Stellungnahme zu	Fidaxomicin (Dificlir®)
Stellungnahme von	Shionogi GmbH Neustädtische Kirchstraße 6 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation werden Fidaxomicin (Dificlir®) Filmtabletten angewendet zur Behandlung von Clostridioides-difficile Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg.</p> <p>Das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fidaxomicin (Dificlir®) wurde aufgrund des neuen Anwendungsgebietes der Clostridioides-difficile-Infektion bei Kindern und Jugendlichen eingeleitet (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/530/).</p> <p>Shionogi hat die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) für sein neuartiges Antibiotikum Cefiderocol (Fetroja®) bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, im April 2020 erhalten.</p> <p>Shionogi plant sein Antibiotikum Cefiderocol (Fetroja®) im Jahr 2020 in den Verkehr zu bringen. Shionogi nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Fidaxomicin (Dificlir®) in der oben neu genannten Indikation teil.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In der Nutzenbewertung durch das IQWiG vom 10. Juni 2020 wird für beide untersuchten Fragestellungen (Patienten/innen mit schwerem/rekurrentem bzw. mit mildem Verlauf) vom IQWiG kritisiert, dass der pU in-vitro Daten zur Resistenzentwicklung heranziehe, diese allerdings nicht systematisch auswerte (S. 30 sowie S. 43).</p>	<p>Die Ausführungen zu In-vitro-Daten zur Einschätzung der Resistenzsituation werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																						
<p>Dies ist nicht nachvollziehbar, da der pU in seinem Nutzendossier die entsprechenden relevanten Publikationen bzw. systematischen Auswertungen der Surveillance Daten/ in-vitro Daten referenziert [1,2].</p> <p>TABLE 2 Distribution of MICs for antimicrobials tested against 2,814 isolates of <i>C. difficile</i> (2011 to 2016)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Antimicrobial agent</th> <th colspan="12">No. of isolates at each MIC ($\mu\text{g/ml}$) value:</th> </tr> <tr> <th>0.004</th> <th>0.008</th> <th>0.015</th> <th>0.03</th> <th>0.06</th> <th>0.12</th> <th>0.25</th> <th>0.5</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fidaxomicin</td> <td>23^a</td> <td>19</td> <td>17</td> <td>74</td> <td>239</td> <td>687</td> <td>1,026</td> <td>661</td> <td>68</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rifaximin</td> <td>71</td> <td>165</td> <td>1,167</td> <td>1,073</td> <td>68</td> <td>29</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>221^b</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rifampin</td> <td>1,649</td> <td>841</td> <td>76</td> <td>14</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>217^c</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tigecycline</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>129</td> <td>1,934</td> <td>721</td> <td>26</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Vancomycin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>9</td> <td>131</td> <td>1,461</td> <td>925</td> <td>284</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Imipenem</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7</td> <td>9</td> <td>13</td> <td>37</td> <td>305</td> <td>1,337</td> <td>967</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>Moxifloxacin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>47</td> <td>559</td> <td>1,430</td> <td>29</td> <td>95</td> <td>654^d</td> </tr> <tr> <td>Metronidazole</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>10</td> <td>57</td> <td>1,052</td> <td>828</td> <td>423</td> <td>385</td> <td>59</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Clindamycin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>124</td> <td>293</td> <td>596</td> <td>1,066</td> <td>285</td> <td>450^e</td> </tr> <tr> <td>Chloramphenicol</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td>44</td> <td>199</td> <td>1,396</td> <td>1,139</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aSome MICs may be lower than lowest the dilution tested. Number shown is equal to or less than that dilution. ^bRifaximin: 215/221 MICs were >4. ^cRifampin: 215/221 MICs were >4. ^dMoxifloxacin: 167/654 MICs were >16. ^eClindamycin: 186/450 MICs were >16.</p> <p>Aus einer Analyse von mehr als 2.800 Isolaten lässt sich erkennen, dass bei einer Fidaxomicin Konzentration von 1g/ml alle Isolate sensitiv waren und die MIC 90 (Minimale Hemmkonzentration) bereits bei 0,5g/ml erreicht wurde. Bei der zVT Vancomycin lag die MIC 90 hingegen bei 2g/ml [1, Tabelle 2].</p>	Antimicrobial agent	No. of isolates at each MIC ($\mu\text{g/ml}$) value:												0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	Fidaxomicin	23 ^a	19	17	74	239	687	1,026	661	68	0				Rifaximin	71	165	1,167	1,073	68	29	15	2	0	3	221 ^b			Rifampin	1,649	841	76	14	4	4	1	1	3	4	217 ^c			Tigecycline					129	1,934	721	26	4	0	0	0	0	Vancomycin						9	131	1,461	925	284	4	0	0	Imipenem						7	9	13	37	305	1,337	967	139	Moxifloxacin								47	559	1,430	29	95	654 ^d	Metronidazole					10	57	1,052	828	423	385	59	0	0	Clindamycin								124	293	596	1,066	285	450 ^e	Chloramphenicol								5	44	199	1,396	1,139	31	
Antimicrobial agent		No. of isolates at each MIC ($\mu\text{g/ml}$) value:																																																																																																																																																																					
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16																																																																																																																																																										
Fidaxomicin	23 ^a	19	17	74	239	687	1,026	661	68	0																																																																																																																																																													
Rifaximin	71	165	1,167	1,073	68	29	15	2	0	3	221 ^b																																																																																																																																																												
Rifampin	1,649	841	76	14	4	4	1	1	3	4	217 ^c																																																																																																																																																												
Tigecycline					129	1,934	721	26	4	0	0	0	0																																																																																																																																																										
Vancomycin						9	131	1,461	925	284	4	0	0																																																																																																																																																										
Imipenem						7	9	13	37	305	1,337	967	139																																																																																																																																																										
Moxifloxacin								47	559	1,430	29	95	654 ^d																																																																																																																																																										
Metronidazole					10	57	1,052	828	423	385	59	0	0																																																																																																																																																										
Clindamycin								124	293	596	1,066	285	450 ^e																																																																																																																																																										
Chloramphenicol								5	44	199	1,396	1,139	31																																																																																																																																																										

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

TABLE 1 Activities of fidaxomicin and comparative agents versus 1,889 isolates of *Clostridium difficile* from 2013 to 2016

Antibiotic	MIC range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	% Resistant	
				CLSI	EUCAST
Fidaxomicin	0.004-1	0.25	0.5	NA	NA
Rifaximin	≤0.004 to >4	0.03	0.06	NA	NA
Rifampin	≤0.004 to >4	≤0.004	0.008	NA	29.8
Tigecycline	≤0.06-1	0.12	0.25	0.0	1.0
Vancomycin	≤0.25-8	1	2	NA	6.5
Imipenem	≤0.12-16	4	8	6.2	NA
Moxifloxacin	≤0.5 to >16	2	16	23.2	23.2
Metronidazole	≤0.06-4	0.25	1	0.0	1.3
Clindamycin	≤0.5 to >16	4	16	27.6	NA
Chloramphenicol	≤0.5-16	4	8	0.0	NA

Da für viele der Vergleichspräparate bereits in-vitro Resistenzen existieren [1,Tabelle 1] insbesondere auch für die zVT Vancomycin (6,5%), ist eine breite Auswahl an verschiedenen Antibiotika grundlegend wichtig für eine infektions-spezifische Behandlung. Fidaxomicin trägt daher zur Erweiterung der Therapiemöglichkeiten und des Antibiotikaspektrums unter Berücksichtigung der jeweiligen Resistenzsituation bei.

Dass in-vitro Daten bei der Bewertung von Antibiotika durchaus ihren Stellenwert haben, hat das IQWiG in seiner aktuellen Pressemitteilung bereits betont:

„Die Empfindlichkeit oder Resistenz eines Erregers für verschiedene Antibiotika lässt sich außerhalb einer konkreten Behandlungssituation im Labor (in vitro) untersuchen. Auch auf Basis von In-vitro-Daten ist ein Vorteil für ein neues Antibiotikum grundsätzlich vorstellbar, falls der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, während die im

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen.“ [3]</p> <p>Abschließend ergibt sich daher der Zusatznutzen eines Antibiotikums nicht nur durch den direkten Vergleich mit der zVT, sondern auch im Hinblick darauf, dass patientenindividuell und abhängig von der (lokalen) Resistenzsituation andere Präparate bereits nicht mehr wirksam sind.</p> <p>Shionogi ist daher der Meinung, dass generell in-vitro Daten in vollem Umfang als relevante verfügbare Evidenz in Nutzenbewertungsverfahren von Antibiotika berücksichtigt werden müssen, um den umfänglichen Nutzen und Zusatznutzen von Antibiotika bewerten zu können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Thorpe, C. M., McDermott, L. A., Tran, M. K., Chang, J., Jenkins, S. G. et al. U.S.-Based National Surveillance for Fidaxomicin Susceptibility of Clostridioides difficile-Associated Diarrheal Isolates from 2013 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63(7).
2. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., Morris, K., Nicholson, S. et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes, 2011-2014. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2018; 24(7): 724-731.
3. Pressemitteilung IQWiG, [https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/ceftolozan-tazobactam-neue-therapieoption-bei-schweren-infektionen-aber-keine-belege-fuer-ueberlegenheit.13107.html#:~:text=Auch%20auf%20Basis%20von%20In,\(nahezu\)%20keine%20Wirksamkeit%20zeigen](https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/ceftolozan-tazobactam-neue-therapieoption-bei-schweren-infektionen-aber-keine-belege-fuer-ueberlegenheit.13107.html#:~:text=Auch%20auf%20Basis%20von%20In,(nahezu)%20keine%20Wirksamkeit%20zeigen). Abruf am 03.07.2020

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	6.7.2020
Stellungnahme zu	Fidaxomicin (Dificlir®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Fidaxomicin (Dificlir®) von Astellas Pharma GmbH im neuen Anwendungsgebiet veröffentlicht.</p> <p>Das Antibiotikum Fidaxomicin ist als Filmtabletten zugelassen zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Di-arrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg. Das neue, im Rahmen eines paediatric investigation plan (PIP) zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich dabei auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen mit der zVT Metronidazol oder Vancomycin sowie (B) Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen mit der zVT Vancomycin.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung. Die Ergebnisse der vorgelegten randomisierten Studie mit einem Vergleich zu Vancomycin wird daher für beide o. g. Teilfragestellungen aufgeteilt. Für (A) sieht das Institut für die Subgruppe der Jungen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und für die Subgruppe der Mädchen einen Zusatznutzen</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als nicht belegt an. Die Bewertung ergibt sich aus einer festgestellten Effektmodifikation, die für Jungen einen Nachteil beim Endpunkt „globale Heilung“ zeigt. Für (B) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Einstufung ergibt sich aus einer Abwägung des Vorteils für „globale Heilung“ und des Nachteils bei Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, den er insb. mit Vorteilen bei der Heilung und dem Rezidivrisiko für die gesamte Studienpopulation ableitet.</p>	
<p>Unzureichende Berücksichtigung der Resistenzsituation sowie der Durchführung von Studien für Kinderarzneimittel</p> <p>Festzustellen ist, dass die vom Gesetzgeber vorgesehene besondere Berücksichtigung der Resistenzsituation und des besonderen Stellenwertes der Reserveantibiotika vom IQWiG nicht hinreichend umgesetzt wurde. Eine nachvollziehbare Berücksichtigung der Resistenzsituation für die vorgenommene Nutzenbewertung ist nicht zu entnehmen. Zugleich ist der Bewertung des IQWiG nicht zu entnehmen, dass die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für pädiatrische Indikationen angemessen berücksichtigt wurden. Damit widerspricht die Bewertung des IQWiG auch der Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen zu In-vitro-Daten zur Einschätzung der Resistenzsituation werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, • zu Fragestellungen und Einschlusskriterien, • zur Informationsbeschaffung, • zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, • zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, ➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie ➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren, 	<p>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.</p> <p>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 vorgetragenen 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Fidaxomicin nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Rekurrenz der CDAD,• Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD,• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter und Geschlecht) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der DGHO und GPOH

Datum	6. Juli 2020
Stellungnahme zu	Fidaxomicin
Stellungnahme von	DGHO, GPOH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Fidaxomicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen (CDI), für die EU erstmals zugelassen im Januar 2012. Jetzt erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf Kinder und Jugendliche <18 Jahre). Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA zwei Subgruppen nach dem Schweregrad der Erkrankung gebildet, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Subpopulation</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe</td> <td rowspan="2">Metronidazol oder Vancomycin</td> <td rowspan="3">beträchtlich</td> <td rowspan="3">Hinweis</td> <td>Jungen</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Mädchen</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>schwere und / oder rekurrente Krankheitsverläufe</td> <td>Vancomycin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe	Metronidazol oder Vancomycin	beträchtlich	Hinweis	Jungen	geringer	Anhaltspunkt	Mädchen	nicht belegt	-	schwere und / oder rekurrente Krankheitsverläufe	Vancomycin					<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																														
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																													
milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe	Metronidazol oder Vancomycin	beträchtlich	Hinweis	Jungen	geringer	Anhaltspunkt																													
				Mädchen	nicht belegt	-																													
schwere und / oder rekurrente Krankheitsverläufe	Vancomycin																																		
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen (CDI) und <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhoen (CDAD) sind auch in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie eine relevante Komplikation unter intensiver 																																			

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie oder im Rahmen einer Stammzelltransplantation. Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis dieser Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie SUNSHINE an 148 Kindern und Jugendlichen. 44% der Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung. • Fidaxomicin ist dem Vancomycin in der Heilungsrate aller Patienten und bei Patienten mit <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion numerisch überlegen, besonders deutlich ist der Unterschied bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf. • Fidaxomicin führt auch zu einer Senkung der Rezidivrate. • Schwächen der Zulassungsstudie liegen in der Heterogenität des Patientenkollektivs, dem Design (Überlegenheit? Nicht-Unterlegenheit?) und dem „studienpezifischen“ primären Endpunkt, der nicht mit dem primären Endpunkt der vorherigen Studien zu Fidaxomicin identisch ist. • Die vom IQWiG identifizierte, gesteigerte neurologische Toxizität bei Patienten mit schwerem Verlauf wird vom pU nicht thematisiert. Klinisch ist uns eine relevante neurologische Toxizität unter Fidaxomicin bisher nicht aufgefallen. Die Diskrepanz muss geklärt werden. • Der vom IQWiG identifizierte, geschlechtsspezifische Unterschied in der Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bisher nicht beschrieben, in der Versorgung nicht beobachtet und ist vermutlich durch niedrige Ereigniszahlen bedingt. <p>Der größte ungedeckte medizinische Bedarf besteht bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Verlauf und bei Rezidiven mit schwerer klinischer Symptomatik. Hier besteht ein deutlicher Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Fidaxomicin ist eine Bereicherung der therapeutischen Optionen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer CDI. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den pädiatrischen Zentren ist ein Register sinnvoll.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zunahme von <i>Clostridioides-difficile</i>-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 Pädiatrischen Onkologie sind viele Patienten von einer CDAD betroffen [2] und können <i>Clostridioides difficile</i> Infektionen lebensbedrohlich verlaufen, bei durch Grundkrankheit und Tumorthherapie geschwächten Patienten [3, 4].</p> <p>Das Management von Patienten mit <i>Clostridioides difficile</i> Infektionen ist im klinischen Alltag aufwändig und kostenintensiv, u. a. bedingt durch Isolationsmaßnahmen und Bettensperrungen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen ist der Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit mildem Krankheitsverlauf und ohne schwerwiegende Grunderkrankung (z. B. Krebstherapie) die orale Therapie mit Metronidazol, bei schweren <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen die orale Gabe von Vancomycin [5 - 9]. Bei Kindern und Jugendlichen liegen die jeweiligen Ansprechraten bei 80-90% [10, 11], allerdings kann bei bis zu 40% der Kinder und Jugendlichen innerhalb von 60 Tagen ein Rezidiv auftreten [12 - 14].</p> <p>Im Jahr 2012 wurde das Makrozyklin Fidamoxicin für die Therapie der <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion bei Erwachsene zugelassen, basierend auf den Daten von zwei randomisierten Phase-III-Studien [15, 16]. Bei Erwachsenen ist Fidaxomicin dem Vancomycin in der Heilungsrate gleichwertig, führt aber zu einer signifikanten Senkung der Rückfallrate. In der frühen Nutzenbewertung wurde Der Zusatznutzen von Fidaxomicin wurde vom G-BA für Patienten mit mildem Verlauf als nicht belegt, für Patienten mit schwerem Verlauf als beträchtlich bewertet [17].</p> <p>Ein neuer Ansatz zur Prävention von Rezidiven einer <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion ist die Impfung gegen die Clostridioides-difficile-Toxine A und B. Zugelassen ist der humane monoklonale Antikörper Bezlotoxumab gegen das <i>Clostridioides-difficile</i>-Toxin B. Bezlotoxumab führt bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko zu einer Reduktion der Rezidivrate an einer <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion um etwa 40%</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
<p>[18] Die Rate von Re-Hospitalisierungen wird durch die Gabe von Bezlotoxumab gesenkt. Der Zusatznutzen von Bezlotoxumab in dieser Indikation wurde vom G-BA als gering bewertet [19].</p> <p>Ein weiterer Ansatz zur Behandlung von schweren <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion ist der Transfer von fäkalen Mikrobiotika. Er wird bei Kindern und Jugendlichen nach mehrfachem Rezidiv empfohlen [2], aber bisher aufgrund des Risikos sekundärer Erregerübertragungen nicht bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen [3, 20].</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Fidamoxicin sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Soweit aus den Unterlagen zu entnehmen, sind die Ergebnisse von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf getrennt aufgeführt.</p> <p>Tabelle 2: Fidaxomicin bei Patienten mit <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion</p> <table border="1" data-bbox="176 858 1386 1321"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>klinische Heilung² (%)</th> <th>Rezidivrate (%)</th> <th>ÜLR³ (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Louie [15]</td> <td>Erwachsene</td> <td>Vancomycin</td> <td>Fidaxomicin</td> <td>629</td> <td>85,8 vs 88,2⁴</td> <td>25,3 vs 15,4</td> <td>93,5 vs 94,7</td> </tr> <tr> <td>Alle</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>p = 0,005</td> <td>n. s. ⁴</td> </tr> <tr> <td></td> <td>schwerer Verlauf</td> <td>Vancomycin</td> <td>Fidaxomicin</td> <td>216</td> <td>93,0 vs 88,1</td> <td>23,2 vs 11,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>p = 0,05</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cornely [16]</td> <td>Erwachsene</td> <td>Vancomycin</td> <td>Fidaxomicin</td> <td>535</td> <td>90,6 vs 91,7</td> <td>26,9 vs 12,7</td> <td>93,5 vs 92,4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alle</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>p = 0,0002</td> <td>n. s. ⁶</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung ² (%)	Rezidivrate (%)	ÜLR ³ (%)	Louie [15]	Erwachsene	Vancomycin	Fidaxomicin	629	85,8 vs 88,2 ⁴	25,3 vs 15,4	93,5 vs 94,7	Alle					p = 0,005	n. s. ⁴		schwerer Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	216	93,0 vs 88,1	23,2 vs 11,7								p = 0,05		Cornely [16]	Erwachsene	Vancomycin	Fidaxomicin	535	90,6 vs 91,7	26,9 vs 12,7	93,5 vs 92,4		Alle					p = 0,0002	n. s. ⁶	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung ² (%)	Rezidivrate (%)	ÜLR ³ (%)																																																	
Louie [15]	Erwachsene	Vancomycin	Fidaxomicin	629	85,8 vs 88,2 ⁴	25,3 vs 15,4	93,5 vs 94,7																																																	
	Alle					p = 0,005	n. s. ⁴																																																	
	schwerer Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	216	93,0 vs 88,1	23,2 vs 11,7																																																		
						p = 0,05																																																		
Cornely [16]	Erwachsene	Vancomycin	Fidaxomicin	535	90,6 vs 91,7	26,9 vs 12,7	93,5 vs 92,4																																																	
	Alle					p = 0,0002	n. s. ⁶																																																	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	schwerer Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	124	70,5 vs 76,2 n. s. ⁴	32,6 vs 8,3		
Wolf [21], Dossier	Kinder / Jugendliche alle	Vancomycin	Fidaxomicin	148	64,6 vs 76,0 ⁵ n. s. ^{5,8}	29,0 vs 11,8 p = 0,0383 ⁸	100 vs 97 n. b. ⁷	
	schwerer / rekurrenter Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	82	58,1 vs 80,4 ⁶ p = 0,0953 ⁸	33,3 vs 12,2 p = 0,0667 ⁸	100 vs 100 n. b.	

¹ N - Anzahl Patienten; ² Globale Heilung; ³ ÜLR – Überlebensrate; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁵ CCR – Confirmed Clinical Response; ⁶ n.s. – nicht signifikant; ⁷ n.b. – nicht berechenbar; ⁸ bezogen auf das relative Risiko (RR)

Table 1. Patient Demographics, Baseline Characteristics, and Treatment Adherence (Full Analysis Set)

Characteristic	Patients, No. (%)	
	Fidaxomicin (n = 98)	Vancomycin (n = 44)
Patient demographics		
Female sex	41 (41.8)	19 (43.2)
White race	81 (82.7)	35 (79.5)
Age, median (IQR), mo	60.0 (24–132)	48.0 (24–111)
Age group		
<6 mo	1 (1.0)	0
≥6 mo to <2 y	19 (19.4)	10 (22.7)
≥2 to <6 y	32 (32.7)	16 (36.4)
≥6 to <12 y	26 (26.5)	10 (22.7)
≥12 to <18 y	20 (20.4)	8 (18.2)
Relevant medical history^a		
Infections	51 (52.0)	30 (68.2)
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain	17 (17.3)	8 (18.2)
Constipation	19 (19.4)	5 (11.4)
Gastroesophageal reflux disease	15 (15.3)	6 (13.6)
Nausea	25 (25.5)	8 (18.2)
Vomiting	32 (32.7)	11 (25.0)
Neoplasms		
Acute lymphocytic leukemia	14 (14.3)	5 (11.4)
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia	15 (15.3)	5 (11.4)
Neutropenia	13 (13.3)	8 (18.2)
Thrombocytopenia	12 (12.2)	3 (6.8)
History of diarrhea		
Diarrhea episodes in 3 mo before screening	42 (42.9)	15 (34.1)

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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie war so angelegt, dass in jeder der 4 Alterskohorten (0 - <24 Monate, ≥ 2 Jahre - 6 Jahre, ≥ 6 Jahre - 12 Jahre, ≥ 12 Jahre - 18 Jahre) mindestens 24 Patienten rekrutiert wurden. 44% der eingeschlossenen Patienten hatten eine maligne Grundkrankheit. Aus Deutschland waren 7 Zentren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [21]</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein relevanter Endpunkt bei Patienten mit schweren Infektionen. Es war kein Endpunkt von SUNSHINE. Aus der Publikation der Daten geht hervor, dass 3 Patienten im Fidaxomicin-Arm während des Studienverlaufs und 2 Patienten im Vancomycin-Arm kurz nach Studienende verstarben. Alle Todesfälle wurden auf die Grundkrankheit und nicht auf die CDI zurückgeführt.</p>	<p>In der Studie SUNSHINE zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>4. 3. 2. 1. Bestätigtes klinisches Ansprechen</p> <p>Primärer Studienendpunkt war das „bestätigte klinische Ansprechen“ (Confirmed Clinical Response – CCR), definiert als initiales klinisches Ansprechen mit Verbesserung in der Anzahl und der Beschaffenheit des Stuhlgangs, bestimmt anhand von weniger als drei ungeformten</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stuhlgängen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung, verbunden mit der Beibehaltung des Zustandes bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation. Dieser Endpunkt wurde bei einer Visite bzw. mittels Telefonates zu Behandlungsende + 2 Tage bestätigt, und durch den Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Fidaxomicin führte in der Gesamtstudie zu einer Steigerung der Ansprechrate von 64,6% auf 76,0% und in der Gruppe der Patienten mit schwerem Verlauf von 58,1% auf 80,4%. Beide numerischen Unterschied sind statistisch nicht signifikant auf einem Niveau von $p < 0,05$.</p>	<p>kein Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin im Endpunkt Morbidität.</p> <p>zu Patientengruppe b)</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Sistieren der Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zu der globalen Heilung und zum Sistieren der Diarrhö ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin für den Endpunkt Morbidität.
	<p>4. 3. 2. 2. Rezidivrate</p> <p>Fidaxomicin führte gegenüber Vancomycin in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rezidivrate von 29,0% auf 11,8% und in der Gruppe der Patienten mit schwerem Verlauf von 33,3% auf 12,2%. Der Unterschied war in der Gesamtgruppe statistisch signifikant.</p>	Die Ausführungen zur Rezidivrate wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Symptomatik und Lebensqualität wurden bei den Kindern und Jugendlichen nicht mittels validierter Fragebögen erfasst.</p> <p>Bekannt ist, dass die CDI die Lebensqualität der betroffenen pädiatrischen Patienten und ihrer Familien durch die Symptomatik selbst, durch einen nicht geplanten oder verlängerten stationären Aufenthalt und (in akut lebensbedrohlichen Behandlungssituationen) auch durch erforderliche operative Interventionen beeinträchtigt [4].</p>	In der Studie SUNSHINE wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in SUNSHINE bei 24,5 vs 27,3% der Patienten auf. Im Vordergrund standen gastrointestinale Symptome und Fieber, diese sind auch charakteristische Symptome der Infektionskrankheit. In keiner der Nebenwirkungskategorien fand sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Fidaxomicin.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>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.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich kein Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin in der Kategorie Nebenwirkungen.</p> <p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>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.</p> <p>Bei den spezifischen UEs zeigte sich in dem Endpunkten Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein statistisch signifikanter Nachteil von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Bei</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diesen aufgetretenen Ereignissen handelt es sich sämtlich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Patienten durchgeführt.</p> <p>Die in der Studie vom pU angewandten Endpunktkriterien werden kritiklos übernommen, auch Differenzen gegenüber der vorherigen Nutzenbewertung von Fidaxomicin werden nicht thematisiert.</p> <p>Das IQWiG berechnet in der Gruppe von Patienten mit mildem Verlauf für Jungen einen Schaden von Fidaxomicin, bei Mädchen keinen Unterschied. Die Zahl der Ereignisse im Kontrollarm liegt bei 7 (Jungen) bzw. 3 (Mädchen).</p> <p>Ein solcher geschlechtsbezogener Unterschied in der Wirksamkeit von Fidaxomicin ist bisher nicht beobachtet worden, findet sich auch nicht bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer CDI.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG identifiziert bei Patienten mit schwerem Verlauf „Erkrankungen des Nervensystems“ als relevante Nebenwirkungen unter Fidaxomicin. Hier ergibt sich eine Diskrepanz zur Publikation und zum Dossier.</p>	<p>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.</p> <p>Bei den spezifischen UEs zeigte sich in dem Endpunkten Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein statistisch signifikanter Nachteil von</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der häufige Einsatz von Breitband-Antibiotika führt vor allem bei Risikopatienten zur nachhaltigen Beeinflussung der Darmflora und zum CDI-Krankheitsbild. Es ist mit hoher Morbidität und hohen finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem belastet, vor allem durch die aufwändigen Hospitalisationen.</p> <p>Fidaxomicin ist eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums, vor allem bei Patienten mit schwerem Verlauf. Es ist sehr begrüßenswert, dass für Kinder und Jugendliche mit CDI eine eigene Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Fidaxomicin durchgeführt wurde.</p> <p>Hierbei zeigt sich eine höhere Wirksamkeit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin in der Ansprechrate und eine Senkung der Rezidivrate. Allerdings hat die Zulassungsstudie SUNSHINE – trotz des vielversprechenden Namens – auch einige Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen. 	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zur globalen Heilung und zum Sistieren der Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Für die verschiedenen Altersgruppen wurden etwas unterschiedliche Therapieprotokolle verwendet, ebenfalls in Frankreich und den USA. - Kinder ≥ 5 Jahre wurden nicht auf Rotavirus-Negativität untersucht. - Das Studiendesign wurde nicht auf einen methodisch sauberen Endpunkt wie Überlegenheit im primären Endpunkt bzw. Nicht-Unterlegenheit angelegt, sondern auf eine ausreichend große Patientenzahl in der 4 Altersgruppen. - Der Endpunkt „bestätigtes klinisches Ansprechen“ (Confirmed Clinical Response – CCR) ist patientenzentriert und pragmatisch, aber „selbstgestrickt“. Es ist problematisch, wenn jeder pharmazeutische Unternehmer für sein Präparat einen eigenen, nicht validierten Endpunkt definiert. Er ist auch nicht identisch mit dem Endpunkt „Heilung“ der Fidaxomicin-Studien bei Erwachsenen. <p>Der größte ungedeckte medizinische Bedarf besteht bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Verlauf und bei rezidivierenden, symptomatischen Infektionen. Hier besteht ein deutlicher Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.</p> <p>Fidaxomicin ist eine Bereicherung der therapeutischen Optionen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer CDI.</p>	<p>Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>zu Patientengruppe b)</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fidaxomicin wurde eine Teilpopulation der einfach verblindeten, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNSHINE</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In der Studie fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ereignissen handelt es sich sämtlich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingeschätzt werden.</p> <p>Damit ist ein Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin für den Endpunkt Nebenwirkungen nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* - more difficult than ever. N Engl J Med 359:1932-1940, 2008. DOI: [10.1056/NEJMra0707500](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707500)
2. Simon A, Mock M, Graf N, von Müller L: Investigation of *Clostridium difficile* ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. Eur J Pediatr 177:403-408, 2018. DOI: [10.1007/s00431-017-3070-1](https://doi.org/10.1007/s00431-017-3070-1)
3. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA et al.: Guideline for the Management of *Clostridium Difficile* Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol 36:3162-3171, 2018. DOI: [10.1200/JCO.18.00407](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00407)
4. Sammons JS, Localio R, Xiao R et al.: *Clostridium difficile* infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. Clin Infect Dis 57:1-8, 2013. DOI: [10.1093/cid/cit155](https://doi.org/10.1093/cid/cit155)
5. Simon A, Bierbaum G, Engelhart S et al.: Nosokomiale *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankungen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten - Ergebnisse einer prospektiven Surveillancestudie. Hygiene & Medizin 32:170-176, 2007
6. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 66:e1–e48, 2018. DOI: [10.1093/cid/ciy149](https://doi.org/10.1093/cid/ciy149)
7. Weichert S, Simon A, von Müller L et al.: *Clostridium-difficile*-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift für Kinderheilkunde 163:427-436, 2015.
8. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA et al.: Guideline for the Management of *Clostridium Difficile* Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol 36:3162-3171, 2018. DOI: [10.1200/JCO.18.00407](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00407)
9. Gnocchi M, Gagliardi M, Gismondi P et al.: Updated Management Guidelines for *Clostridioides difficile* in Paediatrics. Pathogens 9:291, 2020. DOI: [10.3390/pathogens9040291](https://doi.org/10.3390/pathogens9040291)
10. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K et al.: Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. Int J Antimicrob Agents 40:1–8, 2012. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004)
11. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, et al. Risk factors and outcomes associated with severe *Clostridium difficile* infection in children. Pediatr Infect Dis J 31:134–138, 2012. DOI: [10.1097/INF.0b013e3182352e2c](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182352e2c)
12. Schwab EM, Wilkes J, Korgenski K et al.: Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients. Hosp Pediatr 6:339–344, 2016. DOI: [10.1542/hpeds.2015-0170](https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0170)
13. Nicholson MR, Crews JD, Starke JR et al.: Recurrent *Clostridium difficile* infection in children: patient risk factors and markers of intestinal inflammation. Pediatr Infect Dis J 36:379–383, 2017. DOI: [10.1097/INF.0000000000001450](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001450)
14. Aldrich AM, Argo T, Koehler TJ, Olivero R. Analysis of treatment outcomes for recurrent *Clostridium difficile* infections and fecal microbiota transplantation in a pediatric hospital. Pediatr Infect Dis 38:32–36, 2019. DOI: [10.1097/INF.0000000000002053](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002053)
15. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812)
16. 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](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)

17. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomicin 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](https://doi.org/10.1093/cid/cis499)
18. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al.: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 376:305-317, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1602615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615)
19. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/59/#beschluesse>
20. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M et al.: Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. N Engl J Med 381:2043-2050, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1910437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910437)
21. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C et al.: Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents With Clostridioides (Clostridium) Difficile Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-Blind Clinical Trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 27:ciz1149, 2019. DOI: [10.1093/cid/ciz1149](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1149)

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

E. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Fidaxomicin (D-519)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2020
von 14:00 Uhr bis 14:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Maechler
Frau Hoffmann
Herr Prof. Dr. Ruof
Herr Dr. Hatz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Escher
Herr Dr. Pelz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shionogi GmbH:**

Herr Dr. Niemeyer
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher
Herr Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Weichert

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPHO):**

Herr Dr. Weichert

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel am heutigen Tag. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Fidaxomicin – neues Anwendungsgebiet CDI, CDAD. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG, zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO gemeinsam mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, MSD Sharp & Dohme GmbH und Shionogi GmbH sowie der vfa.

Da wir ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst wieder der lästigen Pflicht nachkommen und die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas müssten Frau Maechler, Frau Hoffmann, Herr Prof. Dr. Ruof und Herr Dr. Hatz anwesend sein. – Jawohl. Für die AkdÄ müssten Herr Prof. Dr. Rascher und Herr Dr. Sauerbruch da sein. – Ja, ebenso Herr Wörmann, der heute Morgen schon dabei war, für die DGHO. – Ja. Herr Dr. Weichert müsste für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie da sein. – Er fehlt noch. Das werden wir nachverfolgen, wenn er sich zuschaltet. Für MSD müssten Frau Escher und Herr Dr. Pelz da sein. – Danke. Für Shionogi müssten Herr Dr. Niemeyer und Herr Volz anwesend sein. – Jawohl. Herr Rasch ist immer noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Herr Dr. Weichert (GPHO): Ich bin gerade dazugekommen, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichert, wir haben Sie schon vermisst. Dann können wir Herrn Weichert als anwesend vermerken. – Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen und dann kommen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Maechler.

Frau Maechler (Astellas): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns über die Möglichkeit, heute zu dem Wirkstoff Fidaxomicin in der Behandlung der Clostridioides-difficile-Infektionen, kurz CDI, bzw. der Clostridioides-difficile-assoziierten Diarrhö Stellung nehmen zu dürfen, heute in der Indikationserweiterung für pädiatrische Patienten ab der Geburt bis zu 18 Jahren. Die Resistenzentwicklung bei Antibiotika ist eine zunehmend ernste Bedrohung für die globale Gesundheit. Deshalb hat die Möglichkeit der Anwendung eines innovativen, sehr spezifischen Antibiotikums gerade bei Kindern und Jugendlichen nicht nur für diese vulnerablen Patienten, sondern für die globale Gesundheit eine besondere Bedeutung.

Bevor wir auf Fidaxomicin im Detail eingehen, möchte ich kurz mein Team und mich vorstellen: Mit mir sind heute anwesend: Herr Dr. Maximilian Hatz aus dem Bereich Market Access, zudem Frau Gudrun Hoffmann, zuständig für die medizinischen Fragestellungen rund um Fidaxomicin, sowie Herr Prof. Jörg Ruof, der uns als externer Berater begleitet. Mein Name ist Gudrun Maechler. Ich bin Internistin und seit etwa eineinhalb Jahren Medical Director bei Astellas Deutschland.

Fidaxomicin wurde im Jahr 2013 zur Behandlung der CDI bei erwachsenen Patienten in Deutschland eingeführt. In seiner damaligen Nutzenbewertung hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI anerkannt. Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes haben

sich seitdem in der klinischen Praxis bewährt. Es wurden seit der Einführung etwa 25 000 Patienten in Deutschland behandelt.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Erweiterung der Indikation von Fidaxomicin bei Patienten ab der Geburt bis zum 18. Lebensjahr. Wir sind überzeugt, dass Fidaxomicin auch den Kindern einen deutlichen Mehrwert bietet. Im Kindesalter ist eine CDI eine relativ seltene Erkrankung, die vor allem bei längerem Krankenhausaufenthalt auftritt. Die betroffenen Kinder sind sehr vulnerabel. So hatte in unserer Studie fast die Hälfte der Kinder eine onkologische Grunderkrankung. Heilung und Symptombehandlungen sind gerade hier von besonderer Bedeutung. Dennoch gibt es trotz eines großen Behandlungsbedarfes bei Kindern und Jugendlichen nur wenige internationale Studien sowie nur eine einzige internationale Leitlinie, die explizit die Therapie von Kindern mit CDI berücksichtigt.

Als Antibiotikatherapie stehen Metronidazol und Vancomycin zur Verfügung. Auch wegen der drastischen Zunahme von Vancomycin-resistenten Keimen ist eine weitere antibiotische Behandlungsoption dringend erforderlich. Die SUNSHINE-Studie ist die erste kontrollierte Studie in der Therapie der CDI bei Kindern und Jugendlichen. Die Herausforderung einer Studie mit Kindern ist die Rekrutierung einer ausreichend großen und konsistenten Patientenpopulation. Für diese Studie benötigten wir drei Jahre, um 150 Patienten einzuschließen. Bisher wurde keiner der beiden gängigen Behandlungsstandards bei Kindern im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie untersucht.

In der SUNSHINE-Studie zeigt sich gegenüber Vancomycin, basierend auf den a priori definierten Analysen ein beträchtlicher Zusatznutzen auf dem patientenrelevanten Endpunkt der globalen Heilung. 67 % der Patienten mit Fidaxomicin behandelt versus 46 % in der Vergleichsgruppe erreichten diesen Endpunkt. Das ist ein Unterschied von über 20 %. Dieser beträgt bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen über 30 %. Zudem war die Zeit bis zum Auftreten der Rekurrenz bei Fidaxomicin verlängert. Unterstützt wird dieses positive Bild durch ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil.

Allerdings stimmen wir der Vorgehensweise des IQWiG nicht zu, die Gesamtpopulation in weitere kleine Teilpopulationen zu unterteilen. Es besteht die Gefahr, dass durch multiples Testen bei einer kleinen Fallzahl Artefakte auftreten, die einer medizinischen Rationale entbehren. Auch können positive Effekte durch die kleine Stichprobengröße in den Teilpopulationen verdeckt werden. Die positiven Ergebnisse und der beträchtliche Zusatznutzen, besonders bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Verläufen, sind durch die Auswertung der Gesamtpopulation belegt. Neben diesen klar aus der Studie ableitbaren Vorteilen gegenüber einer Therapie mit Vancomycin möchten wir abschließend auf einen weiteren wichtigen Aspekt des Antibiotikums Fidaxomicin eingehen.

Die Zunahme der Antibiotikaresistenzen ist ein hochaktuelles und politisches Thema und sollte deshalb im Verfahren adressiert werden. Fidaxomicin ist ein spezifisches Antibiotikum, das ausschließlich zur Behandlung der CDI zugelassen ist und das sich durch eine hohe Selektivität auszeichnet. Damit leistet Fidaxomicin einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen. Es freut uns sehr, dass Fidaxomicin nun für pädiatrische Patienten zur Verfügung steht. – Wir freuen uns auf die gemeinsame Diskussion und auf Ihre Fragen, zu denen wir gerne Rede und Antwort stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. Ich habe zunächst zwei Fragen an die Praktiker, an die Kliniker. Es wurde gerade angesprochen: Wir sehen in

der Studie SUNSHINE die Effektmodifikation im Endpunkt globale Heilung bei milden Krankheitsverläufen. Wie beurteilen Sie diese Effektmodifikation im klinischen Alltag? In Ihren Stellungnahmen haben Sie zum großen Teil ausgeführt, dass Sie hierfür keine medizinische Rationale sehen. Wie ist das erklärlich? Die zweite Frage steht damit im Zusammenhang. Sind Nebenwirkungen im Bereich der Erkrankungen des Nervensystems, die wir in der Studie gesehen haben, im klinischen Alltag berichtet worden? Vielleicht wäre das ein Einstieg für die Kliniker, um in die Diskussion zu kommen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an, obwohl ich eigentlich nicht anfangen darf, weil das bei uns keine pädiatrischen Patienten sind. Wir haben aus zwei Punkten einen Bezug dazu. Das erste ist, dass Fidaxomicin damals 2013 in der Diskussion für die Erwachsenen besprochen wurde. Es ist weiterhin so, dass speziell die onkologischen Patienten betroffen sind. In der Zulassungsstudie waren 44 % onkologische Patienten, unter anderem bei Stammzellentransplantation. Allerdings weise ich direkt darauf hin, dass Herr Weichert, der zugeschaltet ist, für die Pädiater das wesentlich beschrieben hat.

Der wichtige Punkt für uns ist: Wir sind natürlich daran interessiert, dass die 17,8-jährigen nicht anders als die 18,2-jährigen Patienten behandelt werden. Wenn wir Standards für Erwachsene, auch für junge Erwachsene haben, sind wir daran interessiert, dass das auch für Kinder und Jugendliche gilt, wenn es vertretbar ist. Wir haben seitens der Erwachsenen das Dificlir für die schweren Krankheitsverläufe eingeführt. So wird es auch in unseren Leitlinien empfohlen. Die Rückmeldung der Pädiater war, dass die milden Krankheitsverläufe mit den jetzt gängigen Verfahren – Metronidazol oder Vancomycin – ebenfalls gut abgedeckt sind. Wir haben ursprünglich gewollt, dass Metronidazol der korrekte Standard ist, haben dann aber von den Pädiatern gelernt, dass das schlecht schmeckt und es durchaus ein Punkt ist, dass einige Kinder mit Metronidazol oral nicht gut zurechtkommen. Unsere Meinung war, dass wir medizinisch genau wie bei den Erwachsenen eine Trennung bei den Pädiatern, bei den Kindern und Jugendlichen, sehen würden bei, nämlich zwischen milden und schweren Verläufen, und dass der ungedeckte medizinische Bedarf bei den schweren Krankheitsverläufen besteht. – Herr Weichert, Sie dürfen mir widersprechen, wenn Sie das Wort bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Weichert bekommt das Wort, um Ihnen zu widersprechen oder zuzustimmen. Bitte schön, Herr Weichert.

Herr Dr. Weichert (GPHO): Vielen Dank. Ich kann dem eigentlich nur beipflichten und sehe das genauso. Man muss zwischen milden und schweren oder rekurrenden Krankheitsverläufen unterscheiden. Erst da sehen wir einen Zusatznutzen für Fidaxomicin, vorher eigentlich weniger, muss man sagen. Da sind wir mit dem Metronidazol, was in der Erwachsenenmedizin mehr oder weniger verlassen wurde, aber auch in der Kinderheilkunde mit dem Metronidazol und dem Vancomycin im Vergleich gut bedient.

Vielleicht noch ergänzend: Sie hatten eventuelle neurologische Nebenwirkungen von Fidaxomicin angesprochen. Dazu habe ich dieser Studie nichts gefunden. Auch aus anderen Studien ist mir, was neurologische Komplikationen angeht, nichts bekannt. Von daher würde mich interessieren, wo diese Daten herkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichert. Dazu kommen wir sicher gleich noch in der Diskussion. – AkdÄ, möchten Sie dazu etwas ausführen? Herr Rascher oder Herr Sauerbruch?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich will kurz als Pädiater sagen, dass wir in der Arzneimitteltherapie sehr konservativ sind und Vancomycin bei den milden Verlaufsformen immer noch als Standard sehen, wenn der Erreger nachgewiesen wird, die Klinik beherrschbar ist. Aber – da muss ich den beiden Vorrednern zustimmen – wir haben einen wirklichen Zusatznutzen, ein neues Medikament, wenn es darum geht, schwere Verläufe, gerade bei onkologischen Patienten Stammzelltransplantation zu behandeln. Das Gute bei Fidaxomicin ist, dass die Heilungsrate deutlich besser ist. Das heißt, wir haben keine Rekurrenz. Der Erreger ist wirklich weg. Wir würden das von der AkdÄ so ähnlich sehen, wie das bei den Erwachsenen ist. Für die milden Formen haben wir keinen Zusatznutzen. Da reicht uns Vancomycin. Aber wir haben für die schweren Verlaufsformen und vor allen für die rekurreierenden, wenn wir den Keim nicht wegbekommen, jetzt ein Medikament in der Hand, das einen Zusatznutzen bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Rascher. – Herr Dr. Sauerbruch, haben Sie noch etwas zu ergänzen?

Herr Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Ich glaube, Herr Rascher hat das alles genauso ausgeführt, wie die AkdÄ das sieht. Ich habe nur zwei kleine Bemerkungen: Die Fallzahl in der Studie ist relativ klein, sodass es schwierig ist, hier Subgruppenanalysen zu machen, wie das in der Beurteilung vom IQWiG der Fall ist, die Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Die zweite Frage schließt an die Diskussion zu den neurologischen Nebenwirkungen an, die wir kurz geführt haben. Ich habe in der Literatur auch nichts gefunden und verstehe von der Substanz her bisher nicht, warum das zu neurologischen Nebenwirkungen führen könnte. Dazu sollte vielleicht der pharmazeutische Unternehmer etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt sowieso Herrn Kuhn zu den neurologischen UE, und dann haben wir den pU. Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich wollte zu diesem Punkt auch die Frage an den pU richten. Tatsächlich ist es etwas unerwartet, dass neurologische UE auftreten, da Fidaxomicin bei den Kindern und Jugendlichen eigentlich nicht resorbiert werden sollte. Der pU hat in seiner Stellungnahme ausgeführt, dass fünf dieser neun Patienten, die ein neurologisches UE hatten, lediglich Cephalgien, also Kopfschmerzen, hatten. Sie haben aber nicht gesagt, was die restlichen vier unerwünschten Ereignisse waren. Könnten Sie ausführen, was das jeweils für Ereignisse waren, die da aufgetreten sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Wer macht das für den pU? – Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Herr Kuhn, wie Sie gesagt haben, fünf dieser neun Fälle sind vorübergehende Kopfschmerzen. Das haben wir nachgeschaut. Zu den anderen vier hatten wir keine Information. Wir haben noch einmal nachgeschaut, haben aber keine spezifische Information dazu. Wichtig ist, zu ergänzen: Seitens der EMA wurde das Safety-Profil als insgesamt unauffällig beurteilt, keine weitere Auffälligkeiten im Sinne des Risk Managementplanes, seitens der EMA auch keine Bedenken hinsichtlich der neurologischen

Nebenwirkungen. Wie Sie schon sagten, mechanistisch macht es relativ wenig Sinn, da die Substanz im Wesentlichen nicht resorbiert wird. Das ist die Überlegung, die wir dazu hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ruof. – Herr Kuhn, ist die Frage damit beantwortet? – Okay. Wunderbar. Weitere Fragen? – Keiner mehr? Sind sich alle schon einig? – Frau Biester.

Frau Biester: Ich habe eine Frage dazu, dass in der Studie Symptome hätten erhoben werden sollen. Im SAP und im Protokoll findet sich, dass Signs and Symptoms erhoben werden sollen. Darüber hinaus haben wir aber nichts gefunden. Sie sind in Ihrer Stellungnahme nicht darauf eingegangen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – PU, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Frau Biester, wir tragen das ein wenig zurück. Wir hatten in den Nebenwirkungsprofilen die abdominalen Schmerzen. Das ist aus unserer Sicht für die Patienten, für die Kinder, doch eine belastende Geschichte. Das halten wir für ein relevantes Symptom. Wir hätten eher die Frage, wieso das nicht stärker berücksichtigt wurde. Ansonsten ist es so, dass keine weiteren Erhebungen dazu spezifisch durchgeführt wurden. – Vielleicht diese beiden Elemente der Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ruof. – Frau Biester, möchten Sie dazu?

Frau Biester: Ja. Auf den letzten Satz, den Sie gerade gesagt haben, möchte ich besonders eingehen. Sie haben dieses Symptom nicht explizit erhoben, nicht als Symptom eingestuft und entsprechende Instrumente eingesetzt. Sie haben es über die UE erfasst. Das kann UE sein, das kann Symptom sein. Aber wir wissen aus vielen anderen Berichten, dass die Erhebung von UE und Symptomen nicht das Gleiche ist. Das heißt, ich glaube, das ist eher ein Umweg, den Sie gerade gehen. Das ist sicherlich nicht das einzige Symptom. So ganz sehe ich meine Frage nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Wie Sie sagten, weitere spezifische Erhebungen, instrumentalisch gestützte Erhebungen sind nicht durchgeführt worden – zum einen. Zum anderen denken wir, dass eine abdominale Schmerzsymptomatik mit einem relativen Risiko von 0,25, die in der einen Gruppe mit 5 % in der anderen mit 20 % auftritt, schon ein Unterschied ist, diese beiden Komponenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Biester, okay?

Frau Biester: Ja, erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bleibt offen. Dann habe ich als Nächstes Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich habe noch zwei Fragen, vielleicht eine voraus etwas profan und nicht medizinisch. Wir haben uns gefragt, warum das Granulat von Fidaxomicin in Deutschland noch nicht in den Verkehr gebracht wurde bzw. noch nicht in der Taxe gelistet ist. Das ist das, worauf wir Zugriff hatten. Gibt es dafür bestimmte Gründe, oder steht es kurz

bevor, dass das nun auch in Verkehr gebracht wird? – Das an den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Maechler (Astellas): Es ist noch nicht in den Verkehr gebracht worden, das ist richtig. Astellas plant, dieses Granulat einzuführen. Allerdings können wir noch keine weiteren konkreten Angaben dazu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Kuhn, der zweite Teil der Frage.

Herr Kuhn: Der zweite Teil der Frage geht in Richtung Statistik und Operationalisierung von Endpunkten. Aus den Stellungnahmen der Kliniker und der AkdÄ kam heraus, dass sie es schwierig fanden, dass die Endpunkte bei den Kindern anders definiert waren als bei den Erwachsenen. Mich interessiert, was der Ausgangspunkt für die Firma war, dass man sich entschieden hat, die Endpunktoperationalisierung anders zu machen als bei der Erwachsenenstudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Ich kann auf die Details der Unterschiede zu den Erwachsenensituationen nicht eingehen. Wichtig ist aus unserer Sicht der primäre Endpunkt via CCR, also die Confirmed clinical response. Letztendlich hängen die Endpunkte, auch die Global Cure, eng damit zusammen, wenn die Confirmed clinical response über die Zeit hinweg ... (akustisch unverständlich) ist. Von daher denken wir, ohne dass ich die Details zu einer möglichen Differenz zu den Erwachsenen gerade präsent habe, dass das für die Kinder auf jeden Fall die angemessene Situation ist. Das dauerhafte Ausbleiben der Symptomatik ist letztendlich als die Global Cure beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr, Herr Ruof. – Herr Kuhn, befriedigend oder nehmen Sie es zur Kenntnis? – Okay. Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Biester bitte.

Frau Biester: Ich habe eine Frage zur Schweregradeinteilung. Sie haben in Ihrem Dossier eine Schweregradeinteilung vorgenommen, haben aber in Ihrem Dossier bei den Erwachsenen damals zwei vorgelegt, was vor dem Hintergrund hilfreich war, dass es keine standardisierte Schweregradeinteilung gibt, und man dann zwei gegenüberstellen und einschätzen kann, was das bedeutet, wenn man es so oder so macht. Damals hat es uns geholfen, genügend Sicherheit zu haben. Dieses Mal fehlt das. Wir haben das kritisiert, und es bleiben Unsicherheiten übrig. Sie haben dazu nichts nachgeliefert. Mich interessiert, warum Sie das nicht gemacht haben, vor dem Hintergrund, dass Sie das in einem anderen Dossier schon einmal hatten. In Ihrer Stellungnahme fand ich die Begründung ein wenig dünn, muss ich sagen. Vielleicht können Sie sich dazu detaillierter äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Diesen Punkt haben wir uns genau angeschaut. Letztendlich gibt es, wie Sie sagen, Frau Biester, verschiedene Einteilungen. Keine gilt als Standard absolut etabliert. Letztes Mal hat das IQWiG gesagt, dass sich die verschiedenen möglichen Einteilungen im Wesentlichen entsprechen. Dieses Mal haben wir uns die europäischen, die amerikanischen, die McDonald-Leitlinien angeschaut. Wir haben uns auch die deutsche

Publikation von Herrn Weichert angeschaut, der dazu vielleicht direkt noch kurz Stellung beziehen kann. Da wird als ein wichtiges Kriterium für die schwere Erkrankung die systemische Beteiligung geschildert, unter anderem mit den Kriterien erhöhte Temperatur, erhöhten white blood cells count – Leukozytenanzahl – und das Kreatinin deutlich erhöht, darüber auch das Albumin mit berücksichtigt. Wir haben pragmatisch in unseren Studien nachgesehen, welche dieser Kriterien wir in der Analyse abbilden können. Das waren im Wesentlichen die drei Kriterien: das Fieber, die Leukozytose und das Serum Kreatinin. Das wurde detailliert erhoben.

Wir haben uns die einzelnen Patienten angesehen. Da war die Option, bei dem Kreatinin einen fixen Cut-off zu legen oder das Kreatinin altersadaptiert anzupassen. Wir wissen, dass das Kreatinin bei den Kindern im Altersverlauf deutlich ansteigt. Letztendlich gab es nur bei zwei Patienten eine Unsicherheit in der Einordnung. Das eine Kind war jünger, war in der Altersgruppe sechs bis zwölf Jahre, hatte eine Temperatur von 37,1 Grad und einen white blood cells count von 4,5. Das Kreatinin war 116. Das wurde als schwerwiegend eingestuft, da das Kreatinin deutlich über dem altersadaptierten Schwellenwert lag.

Der andere Patient, zwölf bis 18 Jahre, Temperatur 37,5 Grad, Leukozyten 2,4 und Kreatinin 71,6. Den hatten wir als mild-moderat eingestuft, da der Kreatininwert in diesem Fall deutlich niedriger war, und der Patient einem höheren Altersstratum entstammte. So haben wir versucht, das anzugehen. Nur bei diesen beiden waren wir in der Einordnung nicht ganz sicher, deshalb haben wir uns die so herausgeholt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ruof. – Herr Dr. Weichert, Sie sind per Telefon zugeschaltet. Bitte ein wenig lauter sprechen, man hat Sie eben schlecht verstanden, als Sie das erste Mal das Wort ergriffen hatten. Herr Weichert, bitte.

Herr Dr. Weichert (GPHO): Vielen Dank. Ich hoffe, man hört mich besser. – Sie beziehen sich auf die Publikation, die wir damals veröffentlicht haben. Wir haben uns in der Einteilung möglicher Schweregrade bei Rezidivinfektionen an den Erwachsenenstudien orientiert. Dazu gibt es in der Kinder- und Jugendmedizin nicht so viele Studien. Es gibt die eine oder andere Veröffentlichung, die Vorschläge macht, sodass wir uns daran orientierend das abgebildet oder versucht haben, das abzubilden. Da fehlen nach meiner Einschätzung sicher Daten im Sinne von klinischen oder laborchemischen Parametern, die das verlässlich abgrenzen und differenzieren. – Das ergänzend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichert. – Herr Kuhn, Frau Müller. Herr Kuhn hat zuerst das Wort.

Herr Kuhn: Frau Müller hat dazu eine Frage. Ich habe einen anderen Punkt. Ich würde Frau Müller vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller, dazu.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Dr. Weichert, dass Sie das ausgeführt haben. Für mich noch einmal zum Fazit: Würden Sie die Operationalisierung, die Prof. Ruof eben ausgeführt und bei der er sich auf Ihre Publikation berufen hat, Temperaturerhöhung, insbesondere Kreatinin und die Leukozytose, in Anbetracht der Unsicherheiten, die Sie genannt haben, als hinreichend sicher bezeichnen, wenn man eine Abgrenzung vornimmt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichert.

Herr Dr. Weichert (GPHO): Das ist schwer zu sagen, denke ich. Es sind diese Werte genommen worden, die orientierend aus den Daten, die wir haben, herausgelesen sind. Allein anhand der Werte eine Schwere-Einteilung vorzunehmen, ist sicherlich schwierig. Da gehören mehr dazu. Dazu gehören der klinische Verlauf, Grunderkrankungen. Ist das ein onkologischer Patient? Ist der in der Zellaplasie? Dazu gehören mehrere Faktoren, die klinischerseits eine Einteilung in eine schwere oder eine milde Verlaufsform zulassen. Bei einem Laborwert allein oder der Kombination aus Laborwerten wäre ich zurückhaltend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was sagen die anderen dazu? – Herr Sauerbruch.

Herr Dr. Sauerbruch (AkdÄ): In der Arzneimittelkommission – – Das ist eine Post-hoc-Analyse gewesen. Der Verlauf entscheidet das häufig. Wenn Sie frühzeitig und effizient behandeln können, kann es sein, dass Sie das nicht wirklich sagen können. Insofern bleibt ein Graubereich, in dem man sich vielleicht frühzeitig für das Fidaxomicin entscheiden würde. Ich hätte nachher, wenn dieses Thema abgeschlossen ist, noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rascher, Herr Wörmann, Ergänzungen dazu?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich kann Herrn Weichert nur zustimmen. Es ist so: Wenn diese Parameter auffällig sind, ist es sicherlich ein starker Hinweis auf einen schwierigen Verlauf. Aber es gibt auch andere schwierige Verläufe, die man im Vorhinein schon sieht. Patienten, die in der Zellaplasie sind und eine schwere Infektion haben, wo wir das Risiko vermuten, da muss es möglich sein, Fidaxomicin einsetzen, auch wenn man diese drei genannten Kriterien noch nicht erfüllt. Das ist gerade bei onkologischen Patienten wesentlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann hat sich noch gemeldet. Dann noch einmal Frau Müller dazu, dann Herr Kuhn. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist derselbe Punkt. Als wir uns für die Stellungnahme vorbereitet haben, war der Punkt, dass vor allem die onkologischen Patienten in der Aplasie eher mit Fidaxomicin behandelt werden, weil das Rezidivrisiko höher ist, und der Gewinn durch eine schnelle Remission bei diesen Patienten besonders hoch ist, während andere Kollegen sagen, wir haben Fidaxomicin noch nie eingesetzt. Das heißt, ich kann Herrn Weichert nur unterstützen. Es ist, glaube ich, schwierig, ihn nicht in eine Klassifikation zu drängen, die eigentlich nicht machbar ist, weil weiterhin aufgrund der relativ geringen Fallzahlen so viel klinische Expertise da hineingeht. Genauer können wir es auch nicht formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, Sie noch einmal dazu, dann Herr Kuhn, und dann hat Herr Sauerbruch noch eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie so verstanden, dass es sich unter Einbeziehung der genannten Laborparameter, aber auch unter Einbeziehung der Vorgeschichte, der Grunderkrankung, onko oder nicht, hier um eine klinische Entscheidung des Behandlers handelt, ob es als schwer zu werten ist. Nun ist diese Einteilung in der Studie erst post-hoc vorgenommen worden, wobei es bei Laborwerten einfacher ist, aber bei der klinischen Entscheidung – – Retrospektiv ist

auch ein wenig eine kritische Sache. Das ist wahrscheinlich dann, nehme ich einmal an, so nicht möglich gewesen. Ich weiß nicht, ob der pU noch etwas dazu sagen will?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich zunächst Herr Wörmann gemeldet, während Sie sprachen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ein Wort. Das Word „Rezidiv“ muss hier als Kriterium noch hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – PU?

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Es ist so, dass die Studie für die Gesamtpopulation designt war und diese Differenzierung primär nicht durchgeführt hat. In Vorbereitung dieses Dossiers haben wir das intern intensiv diskutiert. Wir haben die zVT des G-BA und die Differenzierung der Verlaufsformen zur Kenntnis genommen. Sie wissen wahrscheinlich auch, dass die EMA sogar drei Elemente zwischen mild, moderat und schwer unterschieden, aber das auch nicht weiter definiert hat. Wir haben für das Dossier gesagt, eigentlich ist die korrekte Darstellung die homogene Darstellung der gesamten Studienpopulation, und haben der Korrektheit und der Vollständigkeit halber die einzelnen Elemente für die zwei Subgruppen differenziert dargestellt. Aber das ist die Schwierigkeit einer Ex-post-Differenzierung der Subgruppen.

Wir haben dann versucht, nach bestmöglichem Gewissen aus den Studiendaten heraus eine Unterteilung ex post vorzunehmen. Da sind wir bei diesen drei Kriterien – sage ich einmal etwas locker – hängengeblieben und halten das für die bestmögliche Annäherung an die Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ruof. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Kuhn und dann Herrn Sauerbruch.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine letzte Rückfrage an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bestimmte Patientengruppen von der Studie ausgeschlossen waren. Das waren zum einen die schwersten Verlaufsformen, sage ich einmal, also pseudomembranöse Kolitis, fulminante Kolitis, toxisches Megakolon oder Ileus, und auf der anderen Seite Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Mich würde interessieren, wie sich in der Klinik bei diesen Patienten die therapeutische Herangehensweise unterscheidet. Werden die anders behandelt? Bei den schwersten Formen stelle ich mir das zumindest so vor. Oder unterscheidet sich die Therapie in diesem Fall mit oraler topischer Therapie mit Fidaxomicin gar nicht so maßgeblich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sauerbruch.

Herr Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Mir ist auch nicht klar, wodurch man sagen konnte, dass die Jugendlichen keine pseudomembranöse Kolitis hatten. Das war ein Ausschlusskriterium. Aber woher wussten Sie eigentlich, dass die wirklich keine hatten? Zur Frage, wie die behandelt werden: Die würde man sofort maximal behandeln, auch mit Fidaxomicin.

Zur Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die pseudomembranöse Kolitis war ein Ausschlusskriterium. Woher wussten Sie eigentlich, dass die das wirklich nicht hatten? Zweite

Frage: Natürlich würde man die behandeln, aber es liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Man würde diese Patienten maximal behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sauerbruch. Das war auch Ihre Frage, die Sie adressieren wollten. – Herr Rascher, möchten Sie ergänzen? Ich habe gesehen, dass Sie sich irgendwie positiv zustimmend geäußert haben.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Nein. Ich kann dem nur zustimmen. Natürlich wird man diese Patienten besonders behandeln. Es ist eher schade, dass die in der Studie ausgeschlossen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – PU, Bitte.

Frau Hoffmann (Astellas): Zum einen muss man sagen, dass das lebensbedrohliche Zustände sind. Das haben Sie selbst schon gesagt. Die würde man sofort therapieren, bevor man schaut, dass man sie in einen dieser beiden Studienarme bringt. Wir wissen von den Erwachsenen, dass diese pseudomembranöse Kolitis sehr selten ist. Sie ist mit zehn bis 20 % im Erwachsenenkollektiv vertreten. Wir haben schon gesagt, wir haben für die knapp 150 Kinder drei Jahre gebraucht, um sie überhaupt in die Studie aufzunehmen. Dann noch einen Patienten mit einer PMK dabeizuhaben, finde ich, ist ein wenig die Suche nach dem weißen Elefanten.

Eine andere Frage ist die mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die hatten wir ursprünglich bei der Studie zu den Erwachsenen auch ausgeschlossen und haben nach der Zulassung in diesem Kollektiv noch zwei Studien durchgeführt und festgestellt, dass erfreulicherweise auch bei diesen entzündlichen Darmerkrankungen die Absorption von Fidaxomicin nicht verändert ist. Das heißt, auch bei diesem Patientenkollektiv kann man Fidaxomicin gut einsetzen. Daraufhin haben wir die Fachinformation für die Erwachsenen ändern können. Die EMA hat sich dieser Fragestellung angeschlossen, und wir haben es jetzt in der kombinierten Fachinformation, dass auch Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Fidaxomicin behandelt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sauerbruch hat sich gemeldet.

Herr Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie müssen bezüglich der Nebenwirkungen für das Fidaxomicin ein Register führen. Wie viele neurologische Nebenwirkungen sind Ihnen da gemeldet worden? – Das ist das eine. Das Zweite ist: Dieses Kriterium für globale Heilung war 30 Tage nach Absetzen der Therapie kein Rezidiv. Wie viele haben nach diesen 30 Tage noch Rezidive entwickelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Hatz, bitte.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielleicht kurz zu dem zweiten Punkt, den Sie erwähnt haben, nämlich der globalen Heilung. Es ist so, dass die Daten wie von uns angegeben für die Zeit der Behandlung und den Zeitraum bis plus 30 Tage danach erhoben wurden. Den Zeitraum danach haben wir nicht erhoben, so war es im Studiendesign nicht vorgesehen. Das heißt, wir können dazu keine weiterführende Aussage tätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hatz. Wer möchte zum ersten Teil der Frage etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Das war die Frage nach den neurologischen Nebenwirkungen. Ein Register ist mir dazu nicht bekannt, das diese Dinge systematisch erhoben hat.

Herr Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Aber die Nebenwirkungen müssen Ihnen für das Fidaxomicin eigentlich gemeldet werden. Neurologische Nebenwirkungen würde man – – Das muss doch eigentlich bei Ihnen eingehen. Jeder fragt sich, warum wir die neurologischen Nebenwirkungen haben, oder sie waren vielleicht nicht so schwer, oder es war nur eine Frage der Definition. Das steht ein wenig im Raum. Dazu möchte man doch mehr wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ruof, wir nehmen zu Protokoll, Ihnen sind weder aus irgendwelchen Registern, die Ihnen per se nicht bekannt sind, wenn ich das richtig verstanden habe, noch durch Meldungen weitere neurologische Meldungen bekannt als die neun, glaube ich, die Sie eben adressiert hatten, wovon fünf Kopfschmerz war und vier ungeklärter Ursache. Das war vor circa einer halben Stunde, als wir uns darüber unterhalten haben.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Genau, so ist es. Bei den fünf waren wir uns ganz sicher. In der Publikation stehen sogar acht, die Kopfschmerzen hatten. Es kann sogar sein, dass sich die anderen vier auch noch über Kopfschmerz erklären, aber das können wir nicht sagen. Das konnten wir aus den Einzelfallbeschreibungen nicht zu 100 % klären. Deshalb haben wir es zunächst bei fünf von neun belassen; etwas anders als in der Publikation, in der acht beschrieben werden. Wir denken, dass das überwiegend neurologische Symptom, das auftritt, der Kopfschmerz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns mit dem Thema beschäftigt, weil wir die Sorge hatten, ob wir bisher als Erwachsene vielleicht etwas übersehen haben. Wir haben bei den Erwachsenen eine Mikroumfrage gemacht. Die neurologische Toxizität ist den Klinikern als Nebenwirkung nicht geläufig. Das ist eine Frage der Klassifikation von Cephalgien und keine spezifische Fidaxomicin ... (akustisch unverständlich).

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester.

Frau Biester: Ich habe keine Frage, ich habe mehr einen Kommentar. Ich bin sehr irritiert, dass der pU diese Zahlen nicht aufklären kann und dass sie in Publikationen schauen müssen, um zu verstehen, was sich dahinter verbirgt. Das scheint ein sehr wichtiges Thema zu sein, das über die Aufteilung der Teilpopulation herauskam. – Das mehr als Kommentar, dass ich irritiert bin, dass der pU die Zahlen nicht aufklären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte der pU zu dieser Irritation etwas sagen, oder nimmt er sie zur Kenntnis? – Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Wir nehmen sie zur Kenntnis, und gleichzeitig denke ich, wir haben die Zahlen aufgeklärt. Es sind die fünf von den neun. Bei den anderen drei in der Publikation denken wir, dass es an dem Schweregrad hängt. So war unsere Lesart. Noch einmal: Unsere Lesart ist, dass die überwiegend neurologische Komplikation der Kopfschmerz ist und dass wir und sonst keine relevante Symptomatik gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Keine Frage mehr, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, die zurückliegende Dreiviertelstunde aus seiner Sicht zusammenzufassen. Wer macht das?

Herr Dr. Hatz (Astellas): Das würde ich machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen sehr herzlich für die sehr gute Diskussion und die Möglichkeit danken, dass wir als pharmazeutischer Hersteller von Fidaxomicin heute ausführlich zur Nutzenbewertung Stellung beziehen durften. Ich denke, wir haben in der letzten Dreiviertelstunde über diverse statistische und auch klinische Aspekte der vorgelegten Evidenz gesprochen. Ich habe mir insbesondere notiert, dass wir über das Thema der Teilpopulationen gesprochen haben. Ich denke, wir konnten klar darstellen, dass wir nach wie vor der Meinung sind, dass die Ebene der Gesamtpopulation die wichtige ist. Die Studie ist auch so designt worden. Das ist die Ebene, die die aussagekräftigsten Ergebnisse liefern kann.

Wir haben kurz über das Thema Nebenwirkungen und Symptome gesprochen. Ich muss sagen, wir haben uns sehr darüber gefreut, dass das IQWiG in der Nutzenbewertung sehr positiv war, gerade bei den schweren und rekurrenten Verläufen. Ich finde, wir haben von den medizinischen Fachexperten heute sehr klare Aussagen dazu gehört, die sich sehr klar für den Zusatznutzen ausgesprochen haben. Das freut uns.

Einen Punkt möchte ich noch einmal betonen: Die SUNSHINE-Studie an sich ist unserer Meinung nach eine besondere Studie. Soweit wir wissen, ist es die einzig verfügbare Phase-III-Studie, die eine qualitativ hochwertige Evidenz in diesem sehr vulnerablen pädiatrischen Patientenkollektiv zur Verfügung stellt. Wir hoffen, dass das auch in der Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt wird.

Zusammenfassend möchte ich im Namen der Firma Astellas noch einmal herzlich für die heutige Diskussion danken. Ich denke bzw. hoffe, dass wir Ihre Fragen gut beantworten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns alle Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was wir hier diskutiert haben, selbstverständlich bei unserer Beschlussfassung berücksichtigen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die nur zu dieser Anhörung virtuell anwesend waren, einen schönen Resttag. Damit ist dieser Teil beendet.

Schluss der Anhörung: 14:46 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-128-Fidaxomicin

Stand: August 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Fidaxomicin (2018-B-128)

[zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Arzneimittel zur Behandlung einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion: siehe unter II. <i>Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Stuhltransplantation („Applikation einer Spenderstuhlsuspension“)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII: Fidaxomicin vom 04.07.2013
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)											
Zu bewertendes Arzneimittel:												
Fidaxomicin A07AA12 Dificlir®	zur Behandlung von <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD) bei Patienten unter 18 Jahren (bereits zugelassen: DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.)											
Metronidazol P01AB01 Arilin®	Arilin 500 mg wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern über 6 Jahren. Arilin 500 mg ist angezeigt zur Behandlung von: [...] <ul style="list-style-type: none"> - Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen. 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (Ausschnitt): <table border="1" style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse; width: 150px;"> <thead> <tr> <th style="padding: 2px;">Üblicherweise empfindliche Spezies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Bacteroides fragilis</i></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Clostridium difficile</i></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Clostridium perfringens</i>^{oΔ}</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Fusobacterium</i> spp.^o</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Peptoniphilus</i> spp.^o</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Peptostreptococcus</i> spp.^o</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Porphyromonas</i> spp.^o</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Prevotella</i> spp.^o</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><i>Veillonella</i> spp.^o</td></tr> </tbody> </table>	Üblicherweise empfindliche Spezies	<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}	<i>Fusobacterium</i> spp. ^o	<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o	<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o	<i>Porphyromonas</i> spp. ^o	<i>Prevotella</i> spp. ^o	<i>Veillonella</i> spp. ^o
Üblicherweise empfindliche Spezies												
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>												
<i>Bacteroides fragilis</i>												
<i>Clostridium difficile</i>												
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}												
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o												
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o												
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o												
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o												
<i>Prevotella</i> spp. ^o												
<i>Veillonella</i> spp. ^o												

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Metronidazol Infusionslösung J01XD01</p>	<p>Metronidazol ist bei Erwachsenen und Kindern für die folgenden Indikationen angezeigt: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infektionen des Gastrointestinaltraktes (z. B. Peritonitis, Leberabszess, Infektionen nach Kolo-Rektaloperationen, eitrige Erkrankungen des Bauch- und Beckenraumes) <p>[...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen.</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (Ausschnitt):</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Üblicherweise empfindliche Spezies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></td></tr> <tr><td><i>Bacteroides fragilis</i></td></tr> <tr><td><i>Clostridium difficile</i></td></tr> <tr><td><i>Clostridium perfringens</i>^{oΔ}</td></tr> <tr><td><i>Fusobacterium</i> spp.^o</td></tr> <tr><td><i>Peptoniphilus</i> spp.^o</td></tr> <tr><td><i>Peptostreptococcus</i> spp.^o</td></tr> <tr><td><i>Porphyromonas</i> spp.^o</td></tr> <tr><td><i>Prevotella</i> spp.^o</td></tr> <tr><td><i>Veillonella</i> spp.^o</td></tr> </tbody> </table>	Üblicherweise empfindliche Spezies	<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}	<i>Fusobacterium</i> spp. ^o	<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o	<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o	<i>Porphyromonas</i> spp. ^o	<i>Prevotella</i> spp. ^o	<i>Veillonella</i> spp. ^o
Üblicherweise empfindliche Spezies												
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>												
<i>Bacteroides fragilis</i>												
<i>Clostridium difficile</i>												
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}												
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o												
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o												
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o												
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o												
<i>Prevotella</i> spp. ^o												
<i>Veillonella</i> spp. ^o												
<p>Teicoplanin J01XA02 Targocid®</p>	<p>[...] Targocid ist auch angezeigt zur oralen Anwendung als Alternativbehandlung von durch Infektion mit <i>Clostridium difficile</i> verursachter Diarrhö und Kolitis.</p> <p>Targocid sollte falls erforderlich in Kombination mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln eingesetzt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p>											
<p>Vancomycin A07AA09 Vanco-saar®</p>	<p>Bei oraler Anwendung: Vancomycin-Pulver kann nach Auflösen eingenommen werden zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antibiotikabedingter pseudomembranöser Enterokolitis (z. B. durch <i>Clostridium difficile</i>) [...] <p>Parenteral angewandt ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam. [...]</p>											

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand August 2018.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-128 (Fidaxomicin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Juli 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
DAHTA	DAHTA Datenbank
FMT	Fecal microbiota transplantation (Stuhltransplantation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) bei Patienten unter 18 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Clostridium difficile* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.06.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 411 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2013 [1].

Titel des Beschlusses

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

Siehe auch IQWiG, 2013 [3] und IQWiG, 2013 [2].

Anwendungsgebiet

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.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metronidazol

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vancomycin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

McDonald LC et al., 2018 [4].

Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

Fragestellung

“Clinical practice guidelines are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Panel Composition

- 14 multidisciplinary experts
- A systematic evidence-based approach was adopted for the guideline questions and population, intervention,
- comparator, outcome (PICO) formulations, the selection of patient-important outcomes, as well as the literature searches and screening of the uncovered citations and articles.
- The rating of the quality of evidence and strength of recommendation was supported by a Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodologist.

Literature Review and Analysis:

- search strategies, in collaboration with the guideline panel members, were developed and built by independent health sciences librarians
- In addition, the strategies focused on articles published in English or in any language with available English abstracts. The Ovid platform was used to search 5 electronic evidence databases: Medline, Embase, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, Health Technology Assessment, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects.
- Additionally hand-searched relevant journals, conference proceedings, reference lists from manuscripts retained from electronic searches, and regulatory agency web sites for relevant articles.

Process Overview

- The process for evaluating the evidence was based on the IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline Development and involved a systematic weighting of the quality of the evidence and the grade of recommendation using the GRADE system
- Each author was asked to review the literature (based on screening examination of titles and abstracts and manuscript full-text examination, as well as abstraction of relevant variables/data from eligible studies/reports), evaluate the evidence, and determine the strength of the recommendations along with an evidence summary supporting each recommendation.

- The panel reviewed all recommendations, their strength, and quality of evidence. For recommendations in the category of good practice statements that should not be graded, we followed published principles by the GRADE working group on how to identify such recommendations and use appropriate wording choices.
- Discrepancies were discussed and resolved, and all panel members are in agreement with the final recommendations.

Consensus Development Based on Evidence

- The panel met face-to-face on 3 occasions and conducted numerous monthly subgroup and full panel conference calls to complete the work of the guideline.
- The panel as a whole reviewed all individual sections.
- The guideline was reviewed and approved by the IDSA Standards and Practice Guidelines Committee (SPGC) and SHEA Guidelines Committee as well as both organizations' respective Board of Directors (BOD).
- The guideline was endorsed by ASHP, SIDP, and PIDS.

Conflicts of Interest: reported for each member of the guideline group

Recherche/Suchzeitraum:

- 4 December 2012, updated on 3 March 2014, and further extended to 31 December 2016

LoE/GoR

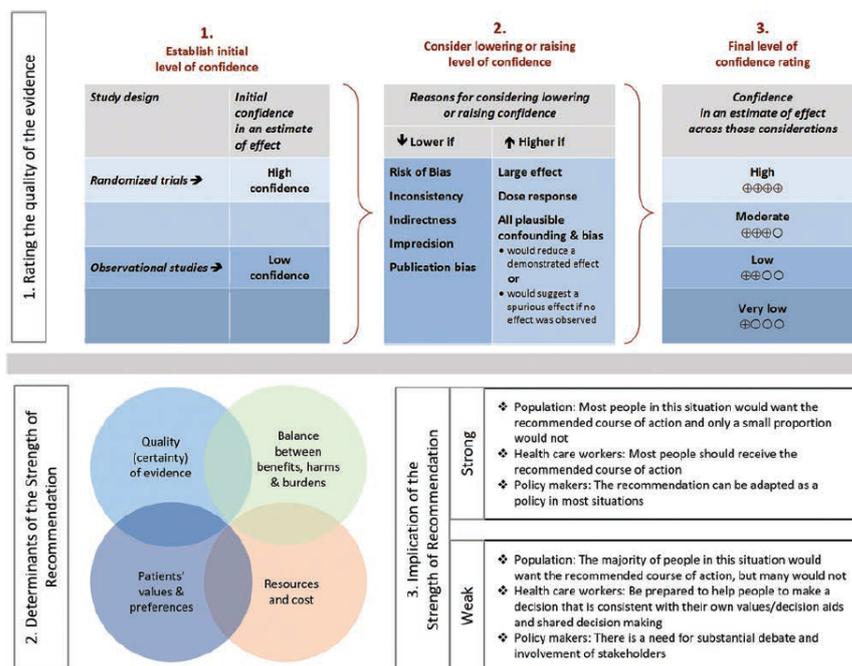


Figure 1. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology (unrestricted use of this figure granted by the US GRADE Network) [1–4].

TREATMENT (PEDIATRIC CONSIDERATIONS)

Empfehlung XXXII. What is the best treatment of an initial episode or first recurrence of nonsevere CDI in children?

Either metronidazole or vancomycin is recommended for the treatment of children with an initial episode or first recurrence of nonsevere CDI (see Pediatric treatment section for dosing) (weak recommendation, low quality of evidence) (Table 2).

Summary of the Evidence:

Robust data assessing the optimal approach for treating an initial episode of CDI in children are limited, and evidence of the comparative effectiveness of metronidazole and vancomycin for treating pediatric CDI is lacking. There are no RCTs comparing the use of these agents in children. A few recent studies suggest that failure rates with metronidazole may be higher than traditionally reported, but these data have limitations. Kim et al [165] prospectively studied 82 children with CDI, of whom 56 received metronidazole; 6 (11%) of them had treatment failure, but half of these were children with severe disease. Khanna et al [125] performed a population-based cohort study of CDI epidemiology in children 0–18 years of age. Among 69 patients with community-acquired CDI, treatment failure rate was 18% for metronidazole and 0% for vancomycin, but these rates were not statistically different. In a survey of pediatric infectious diseases physicians by Sammons et al [382], 100% of respondents reported using metronidazole for initial therapy in healthy children with mild CDI, but the proportion fell to 41%–79% for treating mild CDI in children with underlying comorbidities. Schwenk et al [383] used a national administrative database to study vancomycin use for pediatric CDI and found that vancomycin use for initial therapy increased significantly between 2006 and 2011, with substantial variability between children's hospitals. Complications and mortality from CDI in children are uncommon, regardless of severity of disease or choice of antibiotic for treatment [125, 126, 158, 345]. Treatment recommendations for pediatric CDI should balance the accumulated experience of good outcomes with metronidazole for initial mild disease and emerging data in both adults and children, suggesting a possible difference in favor of vancomycin. At the current time there are insufficient pediatric data to recommend vancomycin over metronidazole as preferred treatment, so either metronidazole or vancomycin should be used for an initial episode or first recurrence of nonsevere CDI in children (Table 2). However, because oral vancomycin is not absorbed, the risk of side effects is lower than for metronidazole. Nonetheless, studies have demonstrated that vancomycin exposure promotes carriage of vancomycin-resistant enterococci in the intestinal flora of treated patients, although available data suggest that metronidazole use is also associated with this outcome [307, 384].

Referenzen aus Leitlinien

125. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1401–6.
126. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics* 2008; 122:1266–70.
158. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:580–4.
165. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, et al. Risk factors and outcomes associated with severe Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:134–8.
307. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2403–6.
345. Kim YG, Graham DY, Jang BI. Proton pump inhibitor use and recurrent Clostridium difficile-associated disease: a case-control analysis matched by propensity score. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:397–400.
382. Sammons JS, Gerber JS, Tamma PD, et al. Diagnosis and management of Clostridium difficile infection by pediatric infectious diseases physicians. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3:43–8.

383. Schwenk HT, Graham DA, Sharma TS, Sandora TJ. Vancomycin use for pediatric *Clostridium difficile* infection is increasing and associated with specific patient characteristics. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4307–13.

384. Gerding DN. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 1997; 25(Suppl 2):S206–10.

Empfehlung XXXIII. What is the best treatment of an initial episode of severe CDI in children?

For children with an initial episode of severe CDI, oral vancomycin is recommended over metronidazole (strong recommendation, moderate quality of evidence).

Summary of the Evidence:

There are no well-designed trials that examine the comparative effectiveness of metronidazole and oral vancomycin for the initial treatment of children with severe CDI. As noted above, observational studies of hospitalized children with CDI suggest that the rate of treatment failure may be greater among children with severe disease as compared to those with nonsevere disease [345]. Although pediatric studies have not demonstrated conclusively that the therapeutic agent used to treat a child with severe CDI is associated with different outcomes, evidence from adult RCTs has demonstrated improved outcomes in adult patients with severe CDI who are treated with oral vancomycin compared with those treated with oral metronidazole. Therefore, clinicians should use vancomycin in children who present with severe or fulminant CDI (Table 2). [...]

Referenzen aus Leitlinien

345. Kim YG, Graham DY, Jang BI. Proton pump inhibitor use and recurrent *Clostridium difficile*-associated disease: a case-control analysis matched by propensity score. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:397–400.

Empfehlung XXXIV. What are the best treatments for a second or greater episode of recurrent CDI in children?

For children with a second or greater episode of recurrent CDI, oral vancomycin is recommended over metronidazole (weak recommendation, low quality of evidence).

Summary of the Evidence:

There are no well-designed trials that examine the effectiveness of various treatment regimens in children with multiply recurrent CDI. In addition, pediatric studies have not demonstrated conclusively that there is a difference in the risk of recurrence related to the therapeutic agent used to treat an initial episode [125, 165]. Thus, recommendations about the therapeutic approach to children with multiply recurrent CDI must be guided by evidence drawn from the studies performed in adults and an assessment of the theoretical benefits and harms associated with various treatment regimens. As described above, evidence from adult studies supports the use of an extended course of oral vancomycin (tapered or pulse regimen), oral vancomycin followed by rifaximin, or fidaxomicin in patients with multiply recurrent CDI. For children with a second recurrence of CDI who have been treated exclusively with metronidazole, a conventional course of oral vancomycin should be considered. For children with multiple recurrences of CDI despite conventional courses of metronidazole and oral vancomycin, an alternate therapeutic regimen should be used (Table 2).

Vancomycin, fidaxomicin, and rifaximin are not absorbed when orally administered; thus, there are few systemic adverse events associated with these drugs. [...]

Referenzen aus Leitlinien

125. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1401–6.

165. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, et al. Risk factors and outcomes associated with severe *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:134–8.

Empfehlung XXXV. Is there a role for fecal microbiota transplantation in children with recurrent CDI?

Consider fecal microbiota transplantation for pediatric patients with multiple recurrences of CDI following standard antibiotic treatments (weak recommendation, very low quality of evidence).

Summary of the Evidence:

[...] Good clinical response has been shown in adults with refractory or recurrent CDI with few reports of adverse events. At present, robust data examining the effectiveness of FMT for pediatric patients are lacking. Thus, recommendations regarding the therapeutic approach to multiply recurrent CDI in children should be guided primarily by evidence from adult studies. Limited evidence from case reports and case series in pediatric patients suggests that FMT via nasogastric tube or colonoscopy can be effective in children with multiply recurrent CDI who have failed standard antibiotic therapy, with follow-up periods up to 16 months [387, 388]. In most reported cases, fecal sample donation was from the child's mother or father [388]. Despite limited pediatric data, a survey of pediatric infectious diseases physicians revealed that 18% of respondents who reported using alternative therapies for CDI had recommended FMT, most commonly for the treatment of a third or later recurrence [382]. Finally, the potential benefits of FMT must be balanced against theoretical risks. As described above, instillation of donor stool typically requires use of nasogastric tube or colonoscopy, which may carry procedure-related risks. In addition, use of donor stool introduces the potential for transmission of resistant organisms and blood-borne pathogens, necessitating donor-screening protocols. There is a general concern that FMT might ultimately lead to unexpected adverse events such as metabolic or immune-based disorders [359].

Referenzen aus Leitlinien

359. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009; 15:285–9.
 387. Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010; 126:e239–42.
 388. Walia R, Garg S, Song Y, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in 2 children with recurrent *Clostridium difficile* infection and its impact on their growth and gut microbiome. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2014; 59:565–70.

Table 2. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Children

Clinical Definition	Recommended Treatment	Pediatric Dose	Maximum Dose	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazole × 10 days (PO), OR Vancomycin × 10 days (PO) 	<ul style="list-style-type: none"> 7.5 mg/kg/dose tid or qid 10 mg/kg/dose qid 	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg tid or qid 125 mg qid 	Weak/Low Weak/Low
Initial episode, severe/ fulminant	<ul style="list-style-type: none"> Vancomycin × 10 days (PO or PR) with or without metronidazole × 10 days (IV)^a 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg/dose qid 10 mg/kg/dose tid 	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg qid 500 mg tid 	Strong/Moderate Weak/Low
First recurrence, non-severe	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazole × 10 days (PO), OR Vancomycin × 10 days (PO) 	<ul style="list-style-type: none"> 7.5 mg/kg/dose tid or qid 10 mg/kg/dose qid 	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg tid or qid 125 mg qid 	Weak/Low
Second or subsequent recurrence	<ul style="list-style-type: none"> Vancomycin in a tapered and pulsed regimen^b, OR Vancomycin for 10 days followed by rifaximin^c for 20 days, OR Fecal microbiota transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg/dose qid ... 	<ul style="list-style-type: none"> 125 mg qid Vancomycin: 500 mg qid; rifaximin: 400 mg tid ... 	Weak/Low Weak/Very low

Abbreviations: IV, intravenous; PO, oral; PR, rectal; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

^aIn cases of severe or fulminant *Clostridium difficile* infection associated with critical illness, consider addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin.

^bTapered and pulsed regimen: vancomycin 10 mg/kg with max of 125 mg 4 times per day for 10–14 days, then 10 mg/kg with max of 125 mg 2 times per day for a week, then 10 mg/kg with max of 125 mg once per day for a week, and then 10 mg/kg with max of 125 mg every 2 or 3 days for 2–8 weeks.

^cNo pediatric dosing for rifaximin; not approved by the US Food and Drug Administration for use in children <12 years of age.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 14.06.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Clostridium Infections] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Clostridium difficile] explode all trees
#3	(Clostridium and (infection* or difficile)):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	#4 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 15.06.2018

#	Suchfrage
1	(Clostridium Infections[mh:noexp]) OR Clostridium difficile[mh]
2	Clostridium[tiab] AND (Infection*[tiab] OR difficile*[tiab])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) AND ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	(#4 OR #5)
7	(#6) AND ("2013/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.06.2018

#	Suchfrage
1	(Clostridium Infections[mh:noexp]) OR Clostridium difficile[mh]
2	Clostridium[tiab] AND (Infection*[tiab] OR difficile*[tiab])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2013/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 14.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf.
2. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin); Addendum; Auftrag A13-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 14.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 168). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-23_Version1-1_Addendum-zum-Auftrag-A13-05_Fidaxomicin.pdf.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Fidaxomicin - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 14.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 159). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. **McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al.** Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66(7):e1–e48.