

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

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. Cornely

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 Stammzelltransplantation. 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 rekurrierenden 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 rekurrenden, 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, so dass 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, instrumentell 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 Endpunktope-
rationalisierung 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, Fida-xomicin 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 Fida-xomicin 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 Fida-xomicin 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