

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Fidaxomicin

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Franzen

Herr Linder

Frau Dr. Richter

Herr Dr. Tuschl

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

Herr Prof. Dr. Stallmach

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Bleckmann

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.19 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die einführenden Erläuterungen. Gerne machen wir von der Möglichkeit Gebrauch, als erster Stellungnehmer das Wort zu ergreifen. Für Astellas ist es heute das erste Mal, dass wir als betroffener Hersteller an einer Anhörung teilnehmen. Deshalb möchte ich kurz darstellen, mit wem Sie es überhaupt zu tun haben. Astellas ist ein japanisches Unternehmen, das im Jahre 2005 aus der Fusion der Hersteller Fujisawa und Yamanouchi hervorgegangen ist. Sitz der deutschen Niederlassung ist in München. Unsere weltweit etablierten Hauptindikationsgebiete sind die Transplantationsmedizin und die Urologie. Das erklärte Unternehmensziel ist aber, dass wir in den Bereichen antiinfektive Therapie und Onkologie in Kürze zu den führenden Unternehmen gehören werden.

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

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

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

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

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

Weiterentwicklung kann unseres Erachtens nicht nur aus einer immer größer werdenden Menge von vorzulegenden Unterlagen bestehen.

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

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

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

Bei der Rückfallrate hatte sich bei der Einzelbetrachtung sogar ein Beleg für einen erheblichen – ich betone: erheblichen – Zusatznutzen gezeigt. Das möchten wir deswegen hier noch einmal herausstellen, weil der G-BA im Beratungsgespräch das Auftreten von Rezidiven, also die Rückfallrate, nicht aber die nun der Bewertung zugrundegelegte Gesamtheilung als patientenrelevanten Endpunkt benannt hatte. Das steht auch so in der Niederschrift. Insofern war es für uns doch etwas überraschend, dass das IQWiG in seiner Bewertung eine Betrachtung des Endpunkts „Rückfall“ für sich allein komplett übergangen hat. Aber, wie gesagt, wir wollen das hier nicht weiter kritisieren und räumen ein, dass der kombinierte Endpunkt durchaus als der sinnvollere angesehen werden kann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu den unerwünschten Ereignissen. Das IQWiG hat nicht behauptet, Fidaxomicin bringe größeren Schaden, sondern es war schlicht und einfach in dem Fall nicht auswertbar für uns, so wie Sie das vorgelegt haben. Der eine Punkt ist eben, dass Sie das nicht für die Populationen unterschiedlich vorgelegt haben, und der zweite Punkt war die gleichzeitige Erfassung von Ereignissen mit der Zielerkrankung. Ich folge Ihnen nicht, wenn Sie sagen, das könnten ja nur Diarrhöen sein; denn Sie ha-

ben hier eine Infektion, die mit Fieber und anderen Dingen einhergeht, die auch zur Diagnose führen, die auch zum Feststellen des Schweregrades führen. Das können natürlich Ereignisse sein, die eigentlich durch die Grunderkrankung bedingt sind, die man aber eigentlich nicht als unerwünschtes Ereignis erfassen würde.

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

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

Wenn man sich die Effekte anschaut, dann stellt man fest, dass die sich eben auch unterscheiden. Sie unterscheiden sich nicht von der Qualität, sprich: statistisch signifikanter Unterschied. Das haben wir in unserer Bewertung auch entsprechend beschrieben. Wir gehen davon aus, dass hier ein Vorteil von Fidaxomicin vorliegt. Aber Ihnen wird sicherlich auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bekannt sein, in der ja nicht nur die Qualität des Endpunktes, sondern auch die Größe des Effekts als notwendiges Kriterium für die Einstufung des Ausmaßes beschrieben wird – völlig unabhängig davon, ob man jetzt die Methodik des IQWiG verwendet, die der G-BA ja in seinen Beschlüssen nicht heranzieht. Also, man will auch wissen, wie groß der Effekt ist.

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Franzen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ersten Wahl, also nicht Reservemedikament, sondern im Sinne von abgestuftem Vorgehen eben ein Zweitlinienmedikament.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es geht in dieselbe Richtung: Letztendlich fehlen die Daten, um das in die Nutzenbewertung einzuschließen. Wir haben nicht genug Daten, die zeigen, dass wir durch eine alternative Strategie, wenn wir Fidaxomicin als Erstlinientherapie einsetzen, nicht andere Resistenzprobleme kriegen. Solange wir das nicht haben, kann das hier, glaube ich, nicht in die Nutzenbewertung einfließen, auch wenn diese mittelfristige Strategie, wie Professor Stallmacher sagte, eine gute Strategie ist. Aber da die Daten nicht vorhanden sind, geht es, glaube ich, in diesem Fall nicht in die Nutzenbewertung ein.

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

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

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

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

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

Ergänzend möchte ich darauf hinweisen, dass im Risk-Management-Plan das Entstehen von Resistenzen für Fidaxomicin ein wichtiges Thema ist. Also, selbst wenn man etwas für Vancomycin weiß,

weiß man nichts für Fidaxomicin. Ich denke, es wäre im Sinne der Patienten, ein bisschen mehr Zurückhaltung an der Stelle zu zeigen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich stimme Ihnen im Prinzip zu, dass es natürlich kein primärer Zielpunkt in diesen Studien war und dass es natürlich noch keine Daten gibt, ob auch Fidaxomicin eine Resistenzentwicklung durchmachen muss. Aber der Unterschied zu Vancomycin, der natürlich ganz eminent ist, ist, dass Vancomycin ein Medikament ist, welches als enterale Therapie zur Therapie der Clostridium-difficile-Infektion und als parenterale Therapie für eine Reihe von Problemerkrankeungen eingesetzt wird. Wenn es dann zu einer Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken kommt, Sie aber einen parenteralen Einsatz des Vancomycins brauchen, wird es problematisch. Bei einer Endokarditis mit Vancomycin-resistenten Enterokokken haben Sie wirklich ein Problem. Da besteht zwischen Vancomycin und Fidaxomicin natürlich ein großer Unterschied. Fidaxomicin ist ein Medikament, welches nur zur enteralen Therapie der Clostridium-difficile-Infektion eingesetzt wird und nicht als parenterales Medikament für eine Endokarditis oder was auch immer. Das heißt, das kann man natürlich so nicht miteinander vergleichen. Deswegen ist der Hinweis, den Sie geben, von der methodischen Seite her richtig, von der medizinischen inhaltlichen Seite kann ich mich dem leider gar nicht anschließen.

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

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

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

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

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

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

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

Jetzt haben wir zwei Studien, führen die verschiedene Populationen zunächst zusammen, und finden, wenn wir diese Populationen wieder auseinanderdifferenzieren, für die Patienten mit schweren Infektionen, für die Patienten mit rekurrenten Infektionen bzw. für die Patienten, die Sie angesprochen haben, bei denen das Antibiotikum nicht abgesetzt werden kann aufgrund onkologischer Nebenerkrankungen etc., für Fidaxomicin einen Vorteil, was das Gesamtergebnis Heilung bzw. erniedrigte Rezidivrate betrifft. Mein Wunsch wäre gewesen, das mit einer engeren und sauber definierten Studienpopulation nachzuweisen. Das ist nicht gemacht worden, und daher müssen wir die Daten so zur Kenntnis nehmen.

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

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

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

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

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

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

(Heiterkeit)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

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

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

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

on ist oft auch so beherrschbar, aber der kritische Punkt ist, dass sie Kreislaufprobleme bekommen. Das ist die Indikation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

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

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

wie viele derer, die schwer sind, rezidivieren. Diese zusammengefasste Auswertung ist in der Stellungnahme nachgereicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Fragen? Anmerkungen?

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

(Zuruf von Herrn Dr. Kaiser)

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, wir brauchen uns hier nicht gegenseitig die Dinge vorzulesen. Das führt, glaube ich, nicht weiter. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? Patientenvertretung, haben Sie noch Fragen? – Dann würde ich dem pU, den Stellungnehmern, auch dem vfa, einfach

noch einmal die Gelegenheit geben, kurz zusammenfassend die Punkte, die wir hier besprochen haben, Revue passieren zu lassen, damit wir es aus Ihrer Sicht im Protokoll haben.

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, bitte.

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt frage ich noch einmal: Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann versuche ich einfach einmal, aus meiner Sicht – damit kann man das vielleicht ein bisschen abkürzen – zusammenzufassen, was Herr Professor Wörmann und Herr Professor Stallmach gesagt haben.

Reservemedikament nicht im Sinne von Reserve, die nur in manchen Fällen eingesetzt wird, sondern Reservemedikament in Sinne der Definition, dass es auch eingesetzt werden kann für eine Gruppe schwerstkranker multimorbider Patienten, bei denen sozusagen eine akute Bedrohung durch Tod vor

der Tür steht, gut anwendbar – so hatte einer von Ihnen gesagt –, keine signifikanten Nebenwirkungspotenziale, die in irgendeiner Form in der klinischen Praxis für Probleme sorgen, immer a) in Ansehung des Schweregrades der Erkrankung und b) des multimorbiden Zustandes der Patienten.

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

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

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

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

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

Wer möchte vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers Stellung nehmen?

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

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

ten hatte, oder soll man das kombinieren, wie das IQWiG das jetzt aus den Daten errechnet hat – entstanden.

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14.24 Uhr