



## **Fidaxomicin (Neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)**

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

gültig bis: unbefristet

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

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

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

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

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

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metronidazol oder Vancomycin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vancomycin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

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

### Mortalität

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

### Morbidität

| Endpunkt<br>Merkmal<br>- Subgruppe                               | Fidaxomicin  |  | Vancomycin |  | Fidaxomicin vs. Vancomycin                          |
|--|--------------|--|------------|--|---|
|  | N            | Patienten mit Ereignis n (%)   | N          | Patienten mit Ereignis n (%)   | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>                   |
| globale Heilung  | 49           | 30 (61,2)  | 17         | 10 (58,8)  | 1,04 [0,66; 1,64] <sup>c</sup> ; 0,863              |
| Effektmodifikation zum Endpunkt globale Heilung durch Geschlecht |              |  |            |  |   |
| männlich   | 24           | 11 (45,8)  | 8          | 7 (87,5)   | 0,52 [0,32; 0,87] <sup>h</sup> ; 0,013 <sup>i</sup> |
| weiblich   | 25           | 19 (76,0)  | 9          | 3 (33,3)   | 2,27 [0,88; 5,88] <sup>h</sup> ; 0,089 <sup>i</sup> |
| Gesamt   | Interaktion: |  |            |  | 0,007 <sup>i</sup>                                  |
| Endpunkt   | Fidaxomicin  |  | Vancomycin |  | Fidaxomicin vs. Vancomycin                          |
|  | N            | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI]<br>Patienten mit Ereignis n (%) | N          | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI]<br>Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>                   |

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

|   |    |                                 |    |                                  |   |
|---|----|---------------------------------|----|----------------------------------|---|
| Sistieren der Diarrhö <sup>g</sup><br>(ergänzend dargestellt) | 49 | 97,0 [39,0; 148,0]<br>34 (69,4) | 17 | 100,0 [27,0; n. e.]<br>11 (64,7) | 1,27 [0,63; 2,56] <sup>h</sup> ;<br>0,508 |
|---|----|---------------------------------|----|----------------------------------|---|

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

### Nebenwirkungen

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

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

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

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

#### Mortalität

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

## Morbidität

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

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

## Nebenwirkungen

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

- a. RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter.  
b. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses.  
c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

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

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

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

ca. 160 Patienten

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

ca. 190 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_de.pdf)

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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