

IQWiG-Berichte – Nr. 168

## **Addendum zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin)**

### **Addendum**

Auftrag: A13-23  
Version: 1.0  
Stand: 12.06.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-05 (Fidaxomicin)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.05.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-23

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser

**Schlagwörter:** Fidaxomicin, Clostridium Difficile, Nutzenbewertung

**Keywords:** Fidaxomicin, Clostridium Difficile, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                               | Seite     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                              | <b>iv</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                            | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                             | <b>vi</b> |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                     | <b>1</b>  |
| <b>2 Bewertung.....</b>                                                       | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....</b>                       | <b>2</b>  |
| <b>2.2 Ergebnisse zur Nutzenbewertung.....</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>              | <b>11</b> |
| 2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....                   | 11        |
| 2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....                                    | 12        |
| 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung ..... | 13        |
| <b>3 Literatur .....</b>                                                      | <b>14</b> |
| <b>Anhang A – Eigenberechnete Meta-Analysen .....</b>                         | <b>15</b> |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                       | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich:<br>Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                            | 3     |
| Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs.<br>Vancomycin .....                                                                        | 4     |
| Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter<br>Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                          | 5     |
| Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, direkter Vergleich:<br>Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                                       | 6     |
| Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs.<br>Vancomycin, Gesamtpopulation .....                                               | 8     |
| Tabelle 6: Fidaxomicin vs. Vancomycin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene<br>bei Patienten mit schweren und / oder rekurrenten CDI-Krankheitsverläufen ..... | 12    |
| Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im<br>Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI.....            | 12    |
| Tabelle 8: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....                                                                                          | 13    |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                              | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Abbildung 1: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                                     | 15    |
| Abbildung 2: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                                  | 15    |
| Abbildung 3: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                              | 15    |
| Abbildung 4: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                        | 16    |
| Abbildung 5: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                     | 16    |
| Abbildung 6: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin..... | 16    |
| Abbildung 7: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. ....                                                                 | 17    |
| Abbildung 8: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin. ....                                                              | 17    |
| Abbildung 9: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                           | 17    |
| Abbildung 10: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                                   | 18    |
| Abbildung 11: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                                                | 18    |
| Abbildung 12: Meta-Analyse mit Peto OR als Effektmaß. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                      | 18    |
| Abbildung 13: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....                              | 19    |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                  |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| AM NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                           |
| CDI              | Clostridium-difficile-Infektion                                   |
| ESCMID           | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                       |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                      |
| Peto OR          | Peto Odds Ratio                                                   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                      |
| RCT              | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)  |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                            |
| UE               | unerwünschtes Ereignis                                            |
| vs.              | versus                                                            |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.05.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-05 (Nutzenbewertung von Fidaxomicin [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Fidaxomicin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 06.05.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zu den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 (jeweils Vergleich Fidaxomicin vs. Vancomycin). Beide Studien waren bereits im Dossier des pU enthalten. Die nachgereichten Daten umfassen insbesondere Auswertungen zu den in der Bewertung A13-05 berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf der Clostridium-difficile-Infektion (CDI) aus den relevanten Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung der für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 nachgereichten Auswertungen lautet wie folgt:

„Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob ein Zusatznutzen mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten und den diesbezüglichen Analysen zu Fidaxomicin versus Vancomycin für die Teilpopulationen mit schweren bzw. rekurrenten Krankheitsverläufen belegt ist.“

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Ergebnisse für die Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 auftragsgemäß dargestellt und bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## **2 Bewertung**

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG hat der pU zum einen die im Dossier [2] fehlenden Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI und zum anderen Ergebnisse zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten für diese Teilpopulationen nachgereicht.

Die Darstellung der Charakteristika der relevanten Teilpopulationen erfolgt in Abschnitt 2.1. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die relevanten Endpunkte und die Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten finden sich in Abschnitt 2.2. Tabellen, die sich im Vergleich zur Bewertung A13-05 nicht geändert haben, werden nicht erneut dargestellt.

In Abschnitt 2.3 erfolgt die Ableitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der vom pU im Dossier und der Stellungnahme vorgelegten Daten.

Die Bewertung stützt sich ausschließlich auf die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI. Dazu werden im Folgenden jeweils die Ergebnisse zu den Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI und die Ergebnisse der zusammengefassten Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI dargestellt. Sofern sich aus den Ergebnissen keine Anzeichen ableiten lassen, dass sich die Effekte bei Patienten mit schwerer CDI von denjenigen bei Patienten mit rekurrenter CDI unterscheiden, erfolgt die Bewertung maßgeblich für die zusammengefasste Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI.

Entgegen der Bewertung A13-05 erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004. Zum einen liegen mit den in der Stellungnahme nachgelieferten Daten Ergebnisse für alle für die Bewertung relevanten Endpunkte zu der relevanten Teilpopulation vor, sodass eine umfassende Bewertung auf Basis dieser Ergebnisse erfolgen kann. Zum anderen zeigen die nachgereichten Daten, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf die relevante Teilpopulation anwendbar sind. Wie der Stellungnahme des pU zu entnehmen ist [3], zeigte sich für den Endpunkt Gesamtheilung ein Hinweis darauf, dass die Effektstärken in den Teilpopulationen der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI und den Patienten mit nicht schwerer und nicht rekurrenter CDI unterschiedlich sind (p-Wert des Interaktionstests 0,18).

### **2.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

In Tabelle 1 sind Angaben zu den Charakteristika der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI und der zusammengefassten Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI aus den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen – RCT, direkter Vergleich:  
Fidaxomicin vs. Vancomycin

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                                                                       | N <sup>a</sup> | Alter<br>[Jahre]<br><br>MW<br>(SD) | Geschlecht<br>[w / m]<br><br>% | Schwere-<br>grad<br>schwer /<br>nicht<br>schwer <sup>b</sup><br><br>% | Rückfall<br>rekurrent /<br>nicht<br>rekurrent <sup>c</sup><br><br>% | Art der<br>Behandlung<br>ambulant /<br>stationär<br><br>% | Studien-<br>abbrecher<br><br>n (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>101.1.C.003</b>                                                                                                                                                                     |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Patienten mit schwerer CDI                                                                                                                                                             |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                            | 112            | 60 (17)                            | 62,5 / 37,5                    | 100 / 0                                                               | 14,3 / 85,7                                                         | 36,6 / 63,4                                               | 15 (13,2) <sup>d</sup>             |
| Vancomycin                                                                                                                                                                             | 123            | 62 (17)                            | 64,2 / 35,8                    | 100 / 0                                                               | 18,7 / 81,3                                                         | 37,4 / 62,6                                               | 14 (11,0) <sup>d</sup>             |
| Patienten mit rekurrenter CDI                                                                                                                                                          |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                            | 48             | 59 (18)                            | 52,1 / 47,9                    | 33,3 / 66,7                                                           | 100 / 0                                                             | 54,2 / 45,8                                               | 6 (12,0) <sup>d</sup>              |
| Vancomycin                                                                                                                                                                             | 54             | 66 (17)                            | 63,0 / 37,0                    | 42,6 / 57,4                                                           | 100 / 0                                                             | 44,4 / 55,6                                               | 10 (17,8) <sup>d</sup>             |
| Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI                                                                                                                                        |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                            | 144            | 60 (17)                            | 60,4 / 39,6                    | 77,8 / 22,2                                                           | 33,3 / 66,7                                                         | 41,0 / 59,0                                               | 18 (12,2) <sup>d</sup>             |
| Vancomycin                                                                                                                                                                             | 154            | 64 (17)                            | 60,4 / 39,6                    | 80,0 / 20,0                                                           | 35,1 / 64,9                                                         | 38,3 / 61,7                                               | 23 (14,4) <sup>d</sup>             |
| <b>101.1.C.004</b>                                                                                                                                                                     |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Patienten mit schwerer CDI                                                                                                                                                             |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                            | 88             | 65 (17)                            | 59,1 / 40,9                    | 100 / 0                                                               | 12,5 / 87,5                                                         | 28,4 / 71,6                                               | 23 (25,8) <sup>d</sup>             |
| Vancomycin                                                                                                                                                                             | 90             | 60 (20)                            | 63,3 / 36,7                    | 100 / 0                                                               | 12,2 / 87,8                                                         | 28,9 / 71,1                                               | 20 (21,9) <sup>d</sup>             |
| Patienten mit rekurrenter CDI                                                                                                                                                          |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                            | 40             | 65 (18)                            | 57,5 / 42,5                    | 27,5 / 72,5                                                           | 100 / 0                                                             | 25,0 / 75,0                                               | 3 (6,9) <sup>d</sup>               |
| Vancomycin                                                                                                                                                                             | 36             | 64 (21)                            | 50,0 / 50,0                    | 30,6 / 69,4                                                           | 100 / 0                                                             | 36,1 / 63,9                                               | 7 (18,9) <sup>d</sup>              |
| Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI                                                                                                                                        |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                            | 117            | 65 (18)                            | 59,0 / 41,0                    | 75,2 / 24,8                                                           | 34,2 / 65,8                                                         | 28,2 / 71,8                                               | 26 (21,4) <sup>d</sup>             |
| Vancomycin                                                                                                                                                                             | 115            | 60 (20)                            | 60,9 / 39,1                    | 78,3 / 21,7                                                           | 31,3 / 68,7                                                         | 29,6 / 70,4                                               | 25 (21,3) <sup>d</sup>             |
| a: Anzahl der Patienten in der modified Intention-to-treat-Population                                                                                                                  |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| b: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]                                                                                             |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| c: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie                                                                                                |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| d: Berechnet als Summe der Studienabbrecher während der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Die Prozente basieren auf der Zahl der randomisierten Patienten.                       |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |
| CDI: Clostridium-difficile-Infektion; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich |                |                                    |                                |                                                                       |                                                                     |                                                           |                                    |

Die Patienten waren im Mittel zwischen 59 und 65 Jahre alt, der Anteil der Frauen war mit ca. 60 % in beiden Studien und in beiden Teilpopulationen durchweg höher als der Anteil der Männer. Lediglich in der Vancomycingruppe der Studie 101.1.C.004 und in der Fidaxomicingruppe der Studie 101.1.C.004, jeweils in der Teilpopulation der Patienten mit rekurrenter CDI, war die Verteilung der Geschlechter ausgeglichen. Hinsichtlich des Schweregrades und der Rekurrenz fällt in beiden Studien eine gewisse Überlappung der beiden Teilpopulationen der Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI auf. In beiden Studien hatte nur ca. ein Drittel der Patienten mit rekurrenter CDI gleichzeitig auch einen

schweren Krankheitsverlauf. Der größere Anteil der Patienten in beiden Studien wurde stationär behandelt. Dieser Anteil war in der Studie 101.1.C.003 insgesamt etwas geringer als in der Studie 101.1.C.004.

## 2.2 Ergebnisse zur Nutzenbewertung

Tabelle 2 zeigt, für welche der für die vorliegende Bewertung patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Zur Begründung für die Auswahl der Endpunkte siehe die Bewertung A13-05 [1].

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

| Studie                                                                     | Endpunkte        |               |                                    |                         |                                        |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                            | Gesamtmortalität | Gesamtheilung | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse |
| 101.1.C.003                                                                | ja               | ja            | — <sup>a</sup>                     | ja                      | ja                                     | ja                                     |
| 101.1.C.004                                                                | ja               | ja            | — <sup>a</sup>                     | ja                      | ja                                     | ja                                     |
| a: Endpunkt wurde nicht erhoben<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                  |               |                                    |                         |                                        |                                        |

Tabelle 3 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-05 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der für die Bewertung relevanten Endpunkte in den relevanten Teilpopulationen.

Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studien-<br>ebene | Endpunkte             |               |                                       |                            |                                              |                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   | Gesamt-<br>mortalität | Gesamtheilung | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Unerwünschte<br>Ereignisse | Schwerwiegende<br>unerwünschte<br>Ereignisse | Abbruch wegen<br>unerwünschter<br>Ereignisse |
| <b>101.1.C.003</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                       |               |                                       |                            |                                              |                                              |
| Patienten mit schwerer <sup>a</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                    | niedrig           | niedrig               | niedrig       | – <sup>b</sup>                        | niedrig                    | niedrig                                      | niedrig                                      |
| Patienten mit rekurrenter <sup>c</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                 | niedrig           | niedrig               | niedrig       | – <sup>b</sup>                        | niedrig                    | niedrig                                      | niedrig                                      |
| Patienten mit schwerer <sup>a</sup> und/oder<br>rekurrenter <sup>c</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                               | niedrig           | niedrig               | niedrig       | – <sup>b</sup>                        | niedrig                    | niedrig                                      | niedrig                                      |
| <b>101.1.C.004</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                       |               |                                       |                            |                                              |                                              |
| Patienten mit schwerer <sup>a</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                    | niedrig           | niedrig               | niedrig       | – <sup>b</sup>                        | niedrig                    | niedrig                                      | niedrig                                      |
| Patienten mit rekurrenter <sup>c</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                 | niedrig           | niedrig               | niedrig       | – <sup>b</sup>                        | niedrig                    | niedrig                                      | niedrig                                      |
| Patienten mit schwerer <sup>a</sup> und/oder<br>rekurrenter <sup>c</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                               | niedrig           | niedrig               | niedrig       | – <sup>b</sup>                        | niedrig                    | niedrig                                      | niedrig                                      |
| a: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]<br>b: Endpunkt wurde nicht erhoben.<br>c: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie<br>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                   |                       |               |                                       |                            |                                              |                                              |

Für alle relevanten Teilpopulationen wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtheilung und die Endpunkte zum Komplex Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI sowie für die zusammengefasste Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI zusammen. Die Daten aus der Stellungnahme des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Eigenberechnete Meta-Analysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fidaxomicin    |                                    | Vancomycin     |                                    | Fidaxomicin vs. Vancomycin       |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignissen<br>n (%) | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignissen<br>n (%) | RR [95 %-KI]                     | p-Wert               |
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| Gesamtmortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| Patienten mit schwerer <sup>b</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 113            | 7 (6,2)                            | 127            | 7 (5,5)                            | 1,12 [0,41; 3,11]                |                      |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 89             | 9 (10,1)                           | 90             | 8 (8,9)                            | 1,14 [0,46; 2,82]                |                      |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |                |                                    | 1,13 [0,58; 2,23] <sup>c</sup>   | 0,720 <sup>c</sup>   |
| Patienten mit rekurrenter <sup>d</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 50             | 2 (4,0)                            | 55             | 6 (10,9)                           | 0,37 [0,08; 1,73]                |                      |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 43             | 1 (2,3)                            | 37             | 3 (8,1)                            | 0,29 [0,03; 2,64]                |                      |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |                |                                    | 0,34 [0,09; 1,21] <sup>c</sup>   | 0,095 <sup>c</sup>   |
| Patienten mit schwerer <sup>b</sup> und/oder rekurrenter <sup>d</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 147            | 9 (6,1)                            | 158            | 11 (7,0)                           | 0,88 [0,38; 2,06]                |                      |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 121            | 10 (8,3)                           | 116            | 9 (7,8)                            | 1,07 [0,45; 2,53]                |                      |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |                |                                    | 0,97 [0,53; 1,77] <sup>c</sup>   | 0,912 <sup>c</sup>   |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| Gesamtheilung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| Patienten mit schwerer <sup>b</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 112            | 80 (71,4)                          | 123            | 80 (65,0)                          | 0,82 [0,56; 1,19] <sup>e</sup>   |                      |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 90             | 64 (71,1)                          | 88             | 52 (59,1)                          | 0,71 [0,47; 1,06] <sup>e</sup>   |                      |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |                |                                    | 0,76 [0,58; 1,01] <sup>c,e</sup> | 0,058 <sup>c,f</sup> |
| Patienten mit rekurrenter <sup>d</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 48             | 33 (68,8)                          | 54             | 33 (61,1)                          | 0,80 [0,47; 1,37] <sup>e</sup>   |                      |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 40             | 30 (75,0)                          | 36             | 21 (58,3)                          | 0,60 [0,31; 1,16] <sup>e</sup>   |                      |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |                |                                    | 0,72 [0,47; 1,09] <sup>c,e</sup> | 0,115 <sup>c,f</sup> |
| Patienten mit schwerer <sup>b</sup> und/oder rekurrenter <sup>d</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 144            | 103 (71,5)                         | 154            | 98 (63,6)                          | 0,79 [0,56; 1,09] <sup>e</sup>   |                      |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 117            | 82 (70,1)                          | 115            | 68 (59,1)                          | 0,73 [0,51; 1,04] <sup>e</sup>   |                      |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |                |                                    | 0,76 [0,60; 0,97] <sup>c,e</sup> | 0,025 <sup>c,e</sup> |
| a: Patienten in Auswertung<br>b: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]<br>c: berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten<br>d: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie<br>e: Werte für Patienten ohne Ereignis<br>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko |                |                                    |                |                                    |                                  |                      |

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Für keine der relevanten Teilpopulationen, auch nicht für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Lage der Effektschätzer aus der Meta-Analyse zeigten sich beim Endpunkt Gesamtmortalität Unterschiede zwischen den relevanten Teilpopulationen. Während der Effektschätzer für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI nahe beim Nulleffekt lag, zeigte der entsprechende Effektschätzer für die Teilpopulation der Patienten mit rekurrenter CDI numerisch deutlich in Richtung eines Effektes zugunsten von Fidaxomicin. Trotz dieser Unterschiede wird nicht von grundsätzlich unterschiedlichen Ergebnissen zwischen den beiden Teilpopulationen ausgegangen, da insbesondere das Ergebnis für die Population der Patienten mit rekurrenter CDI auf einer unpräzisen Schätzung beruht.

Ein Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI ist hinsichtlich der Gesamtmortalität nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Gesamtheilung***

In der Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtheilung zeigte sich weder für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI noch für die der Patienten mit rekurrenter CDI ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die jeweiligen Effektschätzer lagen in einer ähnlichen Größenordnung und zeigten jeweils numerisch in Richtung eines Effektes zugunsten von Fidaxomicin. Für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin.

Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI hinsichtlich der Gesamtheilung.

## **Nebenwirkungen**

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zum Komplex Nebenwirkungen jeweils für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI, der Patienten mit rekurrenter CDI und der zusammengefassten Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI aus den Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation

| Endpunktkategorie                                                         | Fidaxomicin    |                                 | Vancomycin     |                                 | Fidaxomicin vs. Vancomycin       |                    |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Endpunkt                                                                  |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| Studie                                                                    | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignissen n (%) | N <sup>a</sup> | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI]                     | p-Wert             |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                     |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>                       |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| Patienten mit schwerer <sup>c</sup> CDI                                   |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| 101.1.C.003                                                               | 113            | 23 (20,4)                       | 127            | 25 (19,7)                       | 1,03 [0,62; 1,72]                |                    |
| 101.1.C.004                                                               | 89             | 24 (27,0)                       | 90             | 23 (25,6)                       | 1,06 [0,65; 1,72]                |                    |
| Gesamt                                                                    |                |                                 |                |                                 | 1,04 [0,73; 1,49] <sup>d</sup>   | 0,807 <sup>d</sup> |
| Patienten mit rekurrenter <sup>e</sup> CDI                                |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| 101.1.C.003                                                               | 50             | 15 (30,0)                       | 55             | 12 (21,8)                       | 1,39 [0,71; 2,65]                |                    |
| 101.1.C.004                                                               | 43             | 7 (16,3)                        | 37             | 8 (21,6)                        | 0,75 [0,30; 1,88]                |                    |
| Gesamt                                                                    |                |                                 |                |                                 | 1,11 [0,63; 1,95] <sup>d</sup>   | 0,716 <sup>d</sup> |
| Patienten mit schwerer <sup>c</sup> und/oder rekurrenter <sup>e</sup> CDI |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| 101.1.C.003                                                               | 147            | 34 (23,1)                       | 158            | 33 (20,9)                       | 1,11 [0,73; 1,69]                |                    |
| 101.1.C.004                                                               | 121            | 30 (24,8)                       | 116            | 28 (24,1)                       | 1,03 [0,66; 1,61]                |                    |
| Gesamt                                                                    |                |                                 |                |                                 | 1,07 [0,79; 1,45] <sup>d</sup>   | 0,671 <sup>d</sup> |
| Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse <sup>f</sup>                       |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| Patienten mit schwerer <sup>c</sup> CDI                                   |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| 101.1.C.003                                                               | 113            | 9 (8,0)                         | 127            | 10 (7,9)                        | 1,01 [0,43; 2,40]                |                    |
| 101.1.C.004                                                               | 89             | 8 (9,0)                         | 90             | 10 (11,1)                       | 0,81 [0,33; 1,95]                |                    |
| Gesamt                                                                    |                |                                 |                |                                 | 0,91 [0,49; 1,68] <sup>d</sup>   | 0,756 <sup>d</sup> |
| Patienten mit rekurrenter <sup>e</sup> CDI                                |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| 101.1.C.003                                                               | 50             | 4 (8,0)                         | 55             | 4 (7,3)                         | 1,10 [0,29; 4,17]                |                    |
| 101.1.C.004                                                               | 43             | 0 (0)                           | 37             | 2 (5,4)                         | 0,11 [0,01; 1,84] <sup>g</sup>   |                    |
| Gesamt                                                                    |                |                                 |                |                                 | 0,71 [0,15; 3,40] <sup>d,h</sup> | 0,672 <sup>d</sup> |
| Patienten mit schwerer <sup>c</sup> und/oder rekurrenter <sup>e</sup> CDI |                |                                 |                |                                 |                                  |                    |
| 101.1.C.003                                                               | 147            | 11 (7,5)                        | 158            | 14 (8,9)                        | 0,84 [0,40; 1,80]                |                    |
| 101.1.C.004                                                               | 121            | 8 (6,6)                         | 116            | 10 (8,6)                        | 0,77 [0,31; 1,88]                |                    |
| Gesamt                                                                    |                |                                 |                |                                 | 0,81 [0,46; 1,45] <sup>d</sup>   | 0,478 <sup>d</sup> |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin, Gesamtpopulation (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fidaxomicin    |                                       | Vancomycin     |                                       | Fidaxomicin vs.<br>Vancomycin |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N <sup>a</sup> | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | RR [95 %-KI]                  | p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                                       |                |                                       |                               |        |
| Patienten mit schwerer <sup>c</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                                       |                |                                       |                               |        |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 113            | 71 (62,8)                             | 127            | 74 (58,3)                             |                               |        |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 89             | 65 (73,0)                             | 90             | 69 (76,7)                             |                               |        |
| Patienten mit rekurrenter <sup>e</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                                       |                |                                       |                               |        |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 50             | 28 (56,0)                             | 55             | 30 (54,5)                             |                               |        |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 43             | 30 (69,8)                             | 37             | 24 (64,9)                             |                               |        |
| Patienten mit schwerer <sup>c</sup> und/oder rekurrenter <sup>e</sup> CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |                                       |                |                                       |                               |        |
| 101.1.C.003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 147            | 90 (61,2)                             | 158            | 91 (57,6)                             |                               |        |
| 101.1.C.004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 121            | 89 (73,6)                             | 116            | 85 (73,3)                             |                               |        |
| a: Patienten in Auswertung<br>b: Ereignisse bis Ende der Nachbeobachtungszeit<br>c: a priori geplante Schweregradeinteilung, siehe Abschnitt 2.3.2 der Bewertung A13-05 [1]<br>d: berechnet aus Meta-Analyse mit zufälligen Effekten<br>e: genau eine vorherige CDI-Episode in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie<br>f: Abbruch wegen behandlungsbezogener UE bis zu 7 Tage nach Ende der Behandlung<br>g: Effektschätzer und Konfidenzintervall für Peto OR aufgrund des geringen Anteils (< 1%) der Patienten mit Ereignissen unter Fidaxomicin: jeweils eigene Berechnung.<br>h: aufgrund fehlender Ereignisse unter Fidaxomicin Berechnung des RR mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen<br>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Peto OR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse |                |                                       |                |                                       |                               |        |

Für keine der relevanten Teilpopulationen und für keinen der betrachteten Endpunkte (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse [UE]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der geringen Ereignisraten ( $\leq 1\%$  in mindestens einer Zelle) in der Studie 101.1.C.004 in der Teilpopulation der Patienten mit rekurrenter CDI wurde für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Peto Odds Ratio als Effektmaß berechnet. Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p-Wert der Heterogenitätsstatistik 0,153) ohne eindeutige Ergebnisrichtung (siehe Anhang A).

Wie bereits in der Bewertung A13-05 angemerkt, ergibt sich bei der Bewertung der UE das Problem, dass auch solche Ereignisse in die Auswertung eingeschlossen wurden, die bereits durch spezifisch erhobene Endpunkte zur Morbidität (Gesamtheilung) erfasst wurden. Dies



kann aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils von Fidaxomicin hinsichtlich der Gesamtheilung zur Folge haben, dass ein möglicher größerer Schaden von Fidaxomicin verdeckt wird. Auch mit den vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Daten bleibt dieser Aspekt nach wie vor unklar. In der Stellungnahme hat der pU keine Auswertungen vorgelegt, die solche Ereignisse nicht berücksichtigen. Der pU hätte diese Unklarheit auflösen können, indem er bei denjenigen Patienten, die als nicht geheilt oder anschließend rückfällig eingestuft wurden, einen Abgleich gemacht hätte, ob die entsprechenden Ereignisse auch als UE erfasst wurden. Eine Einschätzung ist auf Basis der verfügbaren Daten nur anhand einer Auflistung der häufigsten UE und SUEs für die Gesamtpopulation der Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 möglich. Hier zeigten sich hinsichtlich der infrage kommenden Kategorien (Systemorganklassen [nach MedDRA] Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen) keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, sodass nicht davon ausgegangen wird, dass ein größerer Schaden von Fidaxomicin verdeckt wird.

Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht belegt.

### **Subgruppenanalysen**

Im Rahmen der Stellungnahme hat der pU Subgruppenanalysen für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer CDI und für diejenige der Patienten mit rekurrenter CDI nachgereicht, nicht jedoch für die zusammengefasste Teilpopulation der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI. Die nachgereichten Subgruppenanalysen umfassen, bezogen auf die für die Bewertung relevanten Endpunkte, auch lediglich solche für den Endpunkt Mortalität. Bei den Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI ist darüber hinaus zu beachten, dass die für Subgruppenanalysen herangezogene Population auf einer anderen Definition für die Schweregradeinteilung beruht als diejenige, die für Analysen für die gesamte Teilpopulation herangezogen wurde. Während für die Auswertungen für die gesamte Teilpopulation die in den Studienberichten a priori festgelegten Kriterien für eine schwere CDI angewendet wurden, erfolgte die Einteilung für die Subgruppenanalysen auf Basis der Kriterien nach der Leitlinie der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [4]. Eine nähere Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2.2 der Bewertung A13-05 [1]. Dies hat insbesondere Auswirkungen auf die Größe der Teilpopulationen, die sich – je nach verwendeter Schweregradeinteilung – deutlich unterscheiden (etwa 37 % [Definition nach den Studienberichten] versus etwa 25 % [ESCMID-Kriterien]). Die Subgruppenanalysen beruhen damit auf einer kleineren Patientenzahl. Dadurch haben die Interaktionstests für die Subgruppenanalysen entsprechend weniger Power. Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht. Dies ist unverständlich, da er ansonsten in seiner Stellungnahme dem in der Dossierbewertung A13-05 dargestellten Vorgehen sowohl bezüglich der Auswahl der Endpunkte als auch bezüglich der Definition für den Schweregrad folgt. Insgesamt liegen somit für einen Großteil

der für die Bewertung relevanten Endpunkte noch immer keine adäquaten Subgruppenanalysen für die relevanten Teilpopulationen vor.

Die für den Endpunkt Mortalität betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (< 65 vs.  $\geq 65$  Jahre), Behandlungsort (ambulant vs. stationär), antibiotische Vorbehandlung für Clostridium difficile (24 Stunden vor Studienbeginn) (ja vs. nein), Clostridium-difficile-Stamm (BI-Stamm vs. kein BI-Stamm) und systemische antibakterielle Begleittherapie (ja vs. nein). Weder bei Patienten mit schwerer CDI noch bei Patienten mit rekurrenter CDI zeigte sich ein Hinweis ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) oder ein Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation durch eines dieser Merkmale.

## **2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [5].

Die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Population der Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem CDI-Krankheitsverlauf ist der Bewertung A13-05 [1] zu entnehmen.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

#### **Patienten mit rekurrentem oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens der in Abschnitt 2.2 präsentierten Datenlage auf Endpunktniveau für den Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI ist Tabelle 6 zu entnehmen. Entweder zeigte sich für keine der relevanten Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Endpunkte Gesamtmortalität, UEs) oder die Lage der Effektschätzer unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Teilpopulationen (Endpunkt Gesamtheilung). Eine Zusammenfassung der Teilpopulationen der Patienten mit schwerer bzw. rekurrenter CDI ist daher gerechtfertigt. Aus diesem Grund erfolgte die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens lediglich auf Basis der Ergebnisse zu der zusammengefassten Population der Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI.

Tabelle 6: Fidaxomicin vs. Vancomycin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit schweren und / oder rekurrenten CDI-Krankheitsverläufen

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | RR [95 %-KI] p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>   | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          |                                                                                                                                   |
| Gesamtmortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,97 [0,53; 1,77] p = 0,912                              | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                     |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          |                                                                                                                                   |
| Gesamtheilung <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,76 [0,60; 0,97] p = 0,025<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen<br>$0,9 \leq KI_o < 1$<br>Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                          |                                                                                                                                   |
| –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | keine Daten verfügbar                                    | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                     |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                          |                                                                                                                                   |
| Gesamtrate SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,07 [0,79; 1,45] p = 0,671                              | größerer / geringerer Schaden nicht belegt                                                                                        |
| Abbruch wegen UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,81 [0,46; 1,45] p = 0,478                              | größerer / geringerer Schaden nicht belegt                                                                                        |
| a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen<br>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls ( $KI_o$ ).<br>c: Werte beziehen sich auf Analysen, in denen Patienten ohne Gesamtheilung als Ereignis gezählt wurden<br>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall; $KI_o$ : obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse |                                                          |                                                                                                                                   |

Wie bereits in der Bewertung A13-05 beschrieben, wurde der Endpunkt Gesamtheilung aufgrund seiner Operationalisierung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet und ist nicht mit dem in der AM-NutzenV [6] genannten Ziel der Heilung der Erkrankung gleichzusetzen.

### 2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

#### Patienten mit rekurrentem oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fidaxomicin für Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf der CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI

| Positive Effekte                                                                                                         | Negative Effekte |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering<br>(schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Gesamtheilung) |                  |

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI ergibt sich hinsichtlich der positiven Effekte ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin für den Endpunkt Gesamtheilung. Das Ausmaß ist gering. Für die Endpunkte zum Komplex Nebenwirkungen ist ein größerer oder geringerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Zusammenfassend ergibt sich für Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit schwerem oder rekurrentem Verlauf der CDI ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

### 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Aus den vom pU im Dossier [2] vorgelegten Daten und aus den mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] nachgereichten Daten ergibt sich für die verschiedenen Teilpopulationen, für die Fidaxomicin zugelassen ist, im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 8) über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 8: Fidaxomicin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Teilpopulation                                                                  | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI | Metronidazol                   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI             | Vancomycin                     | Beleg für einen geringen Zusatznutzen           |
| CDI: Clostridium-difficile-Infektion                                            |                                |                                                 |

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fidaxomicin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05 [online]. 11.04.2013 [Zugriff: 15.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 159). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-05\\_Fidaxomicin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
2. Astellas Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fidaxomicin: Dossier [online]. [Zugriff: 05.06.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/#tab/dossier>.
3. Astellas Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 159: Fidaxomicin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15(12): 1067-1079.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf).
6. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.

## Anhang A – Eigenberechnete Meta-Analysen

### Gesamtmortalität

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer CDI  
Gesamtmortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

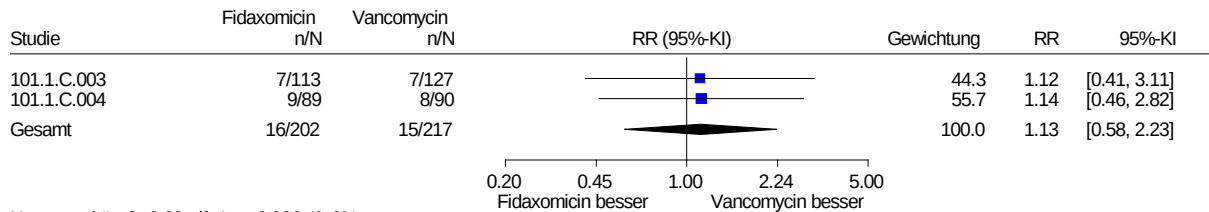


Abbildung 1: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit rekurrenter CDI  
Gesamtmortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

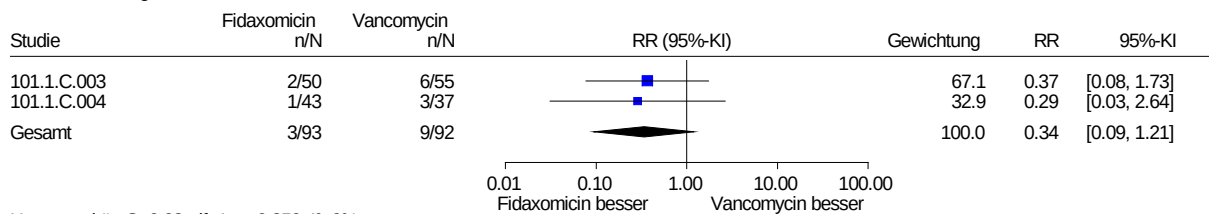


Abbildung 2: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI  
Gesamtmortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

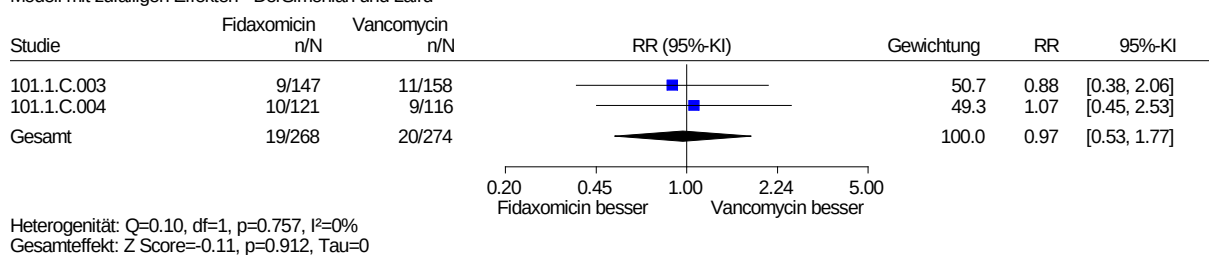


Abbildung 3: Meta-Analyse. Gesamtmortalität, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

## Gesamtheilung

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer CDI  
Gesamtheilung  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

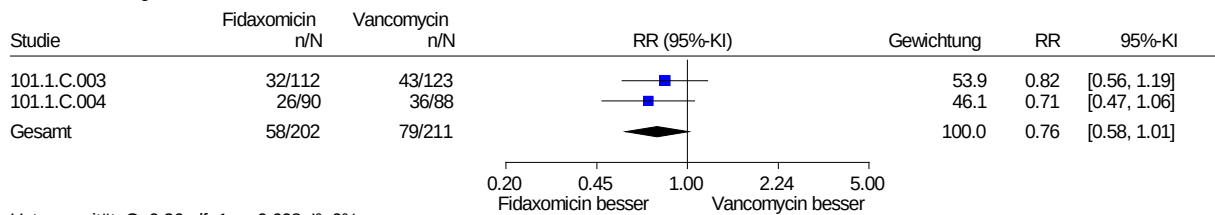


Abbildung 4: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit rekurrenter CDI  
Gesamtheilung  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

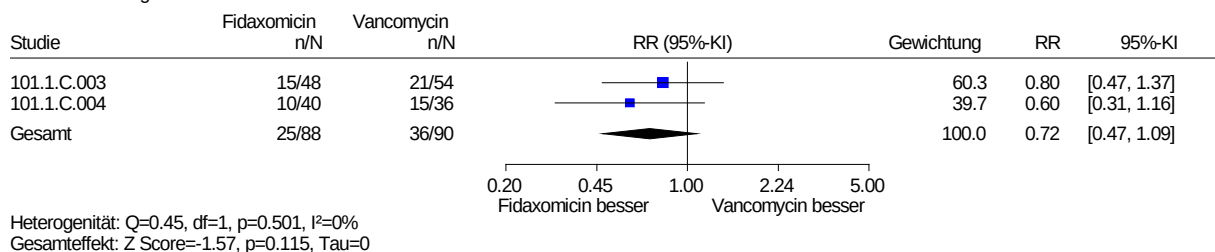


Abbildung 5: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI  
Gesamtheilung  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

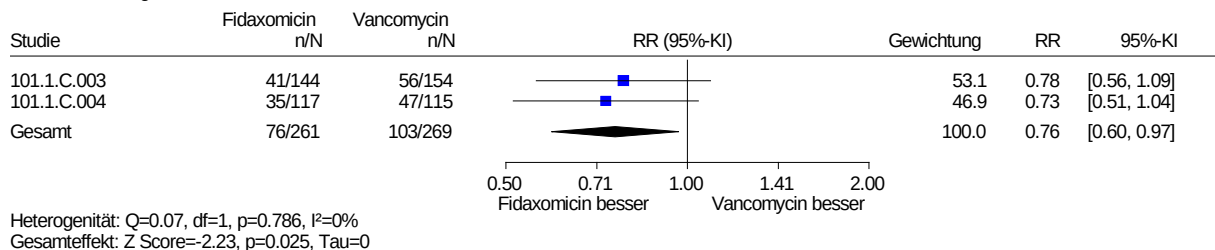


Abbildung 6: Meta-Analyse. Gesamtheilung (Ereignis: keine Gesamtheilung), Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer CDI  
SUE  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

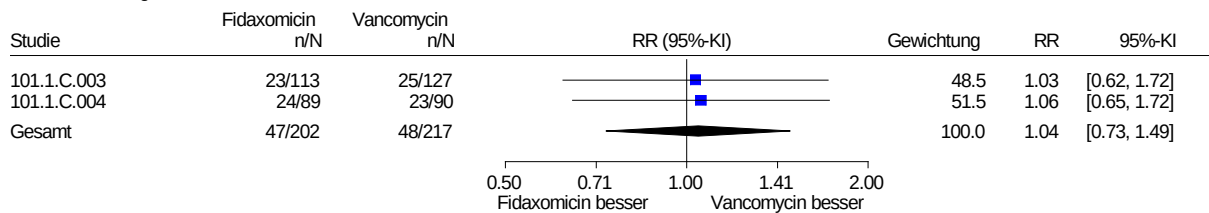


Abbildung 7: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit rekurrenter CDI  
SUE  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

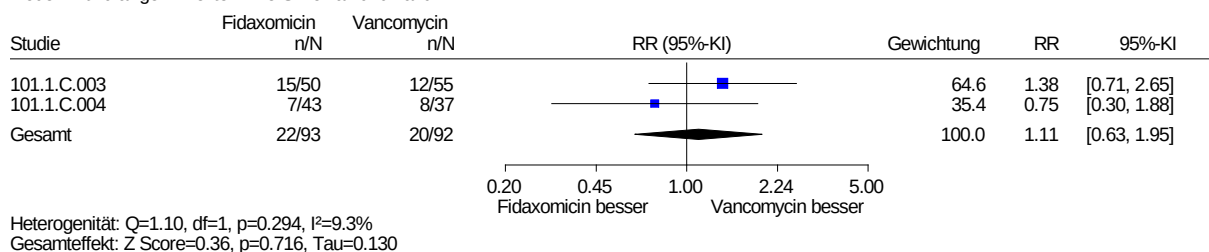


Abbildung 8: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI  
SUE  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

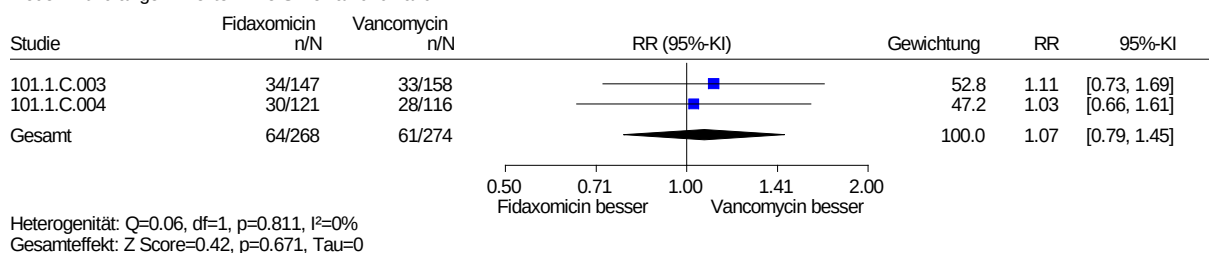


Abbildung 9: Meta-Analyse. SUE, Patienten mit schwerer und / oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.



## Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer CDI  
Abbruch wegen UEs  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

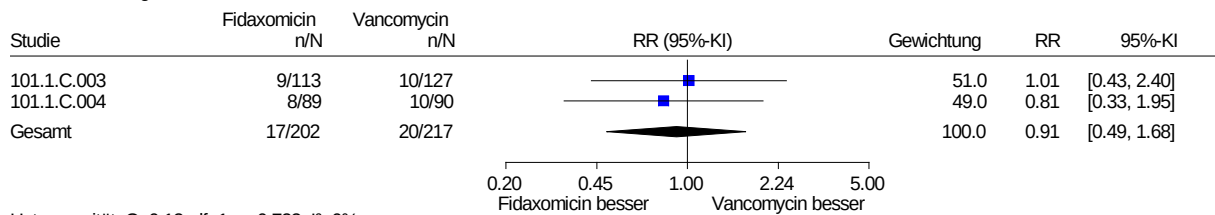


Abbildung 10: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit rekurrenter CDI - RR  
Abbruch wegen UEs  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

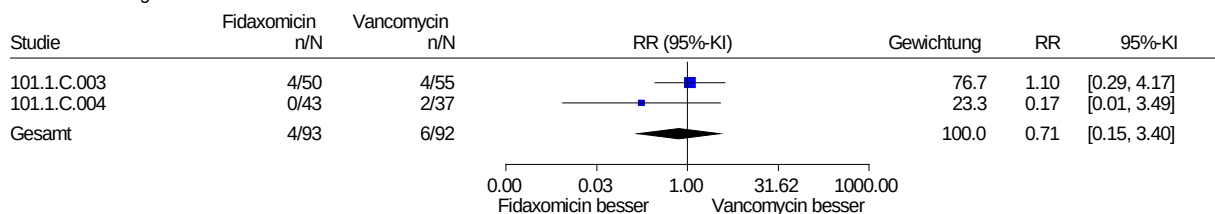


Abbildung 11: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin  
Abbruch wegen UEs  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio (zur Darstellung der Gewichte)

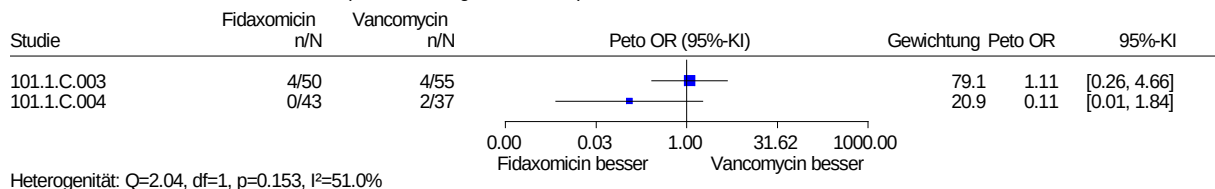
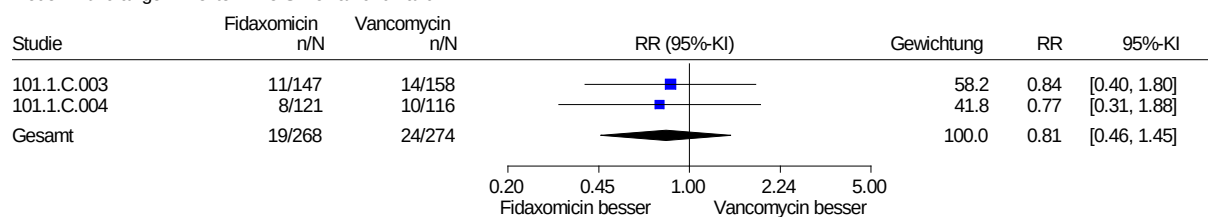


Abbildung 12: Meta-Analyse mit Peto OR als Effektmaß. Abbruch wegen UEs, Patienten mit rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.

Fidaxomicin vs. Vancomycin - Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI  
Abbruch wegen UEs  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$ ,  $p=0.872$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.71,  $p=0.478$ , Tau=0

Abbildung 13: Meta-Analyse. Abbruch wegen UEs, Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDI: Fidaxomicin vs. Vancomycin.