

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Fidaxomicin (Dificlir[®])

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	77
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	79
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die Angaben zur Krankenhausinzidenz der Diagnosen Enterokolitis durch <i>Clostridium difficile</i> (A04.7) bzw. <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	27
Tabelle 3-2: Übersicht über die Kriterien des RKI sowie der ESCMID Leitlinie für einen schweren Verlauf.....	30
Tabelle 3-3: Inzidenzentwicklung in den USA und Europa bis 2018 (Arlington Medical Resources INC. 2009)	33
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-5: Anzahl Vancomycin-Verordnungen pro Jahr (IMS Health 2011a; IMS Health 2012a)	35
Tabelle 3-6: Anzahl an Vancomycin-Verordnungen pro Jahr mit der Diagnose A04 (IMS Health 2012c; IMS Health 2012e)	36
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-8: Anzahl an Fällen in den verschiedenen Patientengruppen (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b).....	42
Tabelle 3-9: Protokoll zur Suche: Charakterisierung der Zielpopulation (Kapitel 3.2.1) und der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.3).....	43
Tabelle 3-10: Protokoll zur Suche: Feststellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.2)	44
Tabelle 3-11: Ergebnisse der Literatursuche vom 12.06.2012 sowie vom 08.08.2012 und 15.08.2012 für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland	46
Tabelle 3-12: Ergebnisse der Informationssuche vom 12.06.2012 und 13.08.2012 zur Feststellung des therapeutischen Bedarfs in Deutschland.....	47
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Anzahl an Rückfällen und Behandlungen pro Jahr für Vancomycin – Schätzung anhand der Zulassungsstudien zu Fidaxomicin (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)	58
Tabelle 3-15: Anzahl an Rückfällen und Behandlungen pro Jahr für Fidaxomicin – Schätzung anhand der Zulassungsstudien zu Fidaxomicin (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)	59
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	65
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	66
Tabelle 3-23: Änderung der Jahrestherapiekosten auf Grundlage der erwarteten Versorgungsanteile	68
Tabelle 3-24: Preise pro Therapiezyklus gemäß WEBAPO [®] Lauer-Taxe (LAUER-FISCHER GmbH 2012) (Stand: 10.09.2012) oder IMS - Der Deutsche Krankenhausmarkt - DKM [®] (IMS Health 2012a; IMS Health 2012b)	69
Tabelle 3-25: Kosten der Krankenhaustage pro Aufenthalt und Patient	70
Tabelle 3-26: Gesamtkosten pro Patient und Krankenhausaufenthalt	70
Tabelle 3-27: Gesamtkosten pro Patient und Krankenhausaufenthalt abzüglich der Erlöse ...	71
Tabelle 3-28: Rückfallraten für Vancomycin und Fidaxomicin anhand der verfügbaren Studiendaten aus den Zulassungsstudien (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)	72
Tabelle 3-29: Rationale Therapieregime in Abhängigkeit der unternommenen Behandlungsversuche	72
Tabelle 3-30: Anzahl Behandlungsfälle in Abhängigkeit von Therapieregime und Rezidivraten bei jeweils 100 erstbehandelten Patienten	72
Tabelle 3-31: Kosten in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungsfälle	74
Tabelle 3-32: Informationen zum Risk-Management-Plan (European Medicines Agency 2011a)	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Entwicklung multiresistenter Erreger (MRE) in SARI pro Kalenderjahr 2001 bis 2009 (Robert Koch-Institut (RKI) 2011d).....	20
Abbildung 2: Daten zum Auftreten von CDI in Krankenhäusern, der am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) teilnehmenden Krankenhäuser für das Jahr 2009 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2010).....	25
Abbildung 3: Daten zum Auftreten von CDI in Krankenhäusern, der am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) teilnehmenden Krankenhäuser für das Jahr 2011 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b).....	26
Abbildung 4: Anzahl der Erkrankungen an <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion auf 100.000 Entlassungen bei vollstationären Patienten in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2006 (Robert Koch-Institut (RKI) 2008a).....	31
Abbildung 5: Inzidenzen der nosokomialen CDI-Fälle für die Jahre 2007 bis 2011 in deutschen, am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) teilnehmenden Krankenhäusern (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b)	32
Abbildung 6: Zusammensetzung der Zielpopulation	38
Abbildung 7: Erhebung zum Verschreibungsverhalten von insgesamt 1.134 hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten (HAPIs) bei der Diagnose einer Enterokolitis durch <i>Clostridium difficile</i> (A04.7) für den Zeitraum von 09/2010 bis 08/2011 in der Bundesrepublik Deutschland (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b).....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-PreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ASID	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i>
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BI-Stamm	Hochvirulenter <i>Clostridium-difficile</i> -Stamm, der in der Restriktions-Endonukleasen-Analyse als Typ BI, in der PCR als Ribotyp 027, in der Toxinotypisierung mit dem Toxinotyp III und in der Pulsfeldgelelektrophorese als North American Profile 1 (NAP1) charakterisiert wird.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDAD	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAPIs	Hausärztlich tätige Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten
HPA	<i>Health Protection Agency</i>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision)
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>

IfSG	Infektionsschutzgesetz
InEK GmbH	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NAP1	<i>North American Pulsed-Field Gel Electrophoresis Type 1</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PKV	Private Krankenversicherung
PMK	Pseudomembranöse Kolitis
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und -Resistenz auf Intensivstationen
SGB	Sozialgesetzbuch
SHEA	<i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i>
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	<i>World Health Organization</i>
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Antibiotikum Fidaxomicin (Dificlir[®]) wurde zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) bei Erwachsenen folgendermaßen bestimmt:

- a) bei milden, behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen: Metronidazol
- b) bei schweren Krankheitsverläufen von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen: Vancomycin
- c) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen: Vancomycin

Die Geschäftsstelle des G-BA hat im Anschreiben vom 10.05.2012, mit dem die Niederschrift des Beratungsgesprächs übersandt wurde, konkretisiert, dass milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe auch den Schweregrad „moderat“ einschließen, da diese Patientengruppe ansonsten nicht abgebildet wäre. Aus diesem Grund wird der Klarheit wegen der Terminus „nicht schwere, behandlungspflichtige Krankheitsverläufe“ für diese Subgruppe verwendet.

Nicht schwere, behandlungspflichtige Verlaufsformen sollen jedoch nicht im Fokus dieses Dossiers stehen, da der Einsatz von Fidaxomicin bei diesen Patienten in der klinischen Praxis nicht zu erwarten ist. Im Übrigen beansprucht Astellas für nicht-schwere, behandlungspflichtige Krankheitsverläufe keinen Zusatznutzen. Aus diesem Grund wird ein Vergleich mit Metronidazol nicht dargestellt.

Bis auf Vancomycin Enterocaps[®], das eine Zulassung „zur Behandlung von Enterokolitiden hervorgerufen durch: [u. a.] *Clostridium difficile* (*Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö und Enterokolitis)“ besitzt, sind alle Vancomycin-Präparate nur zur Behandlung der „antibiotikabedingten pseudomembranösen Enterokolitis (z. B. durch *Clostridium difficile*)“ zugelassen. Diese liegt jedoch nur in einem kleinen Teil der CDI-Fälle vor. Daher werden im vorliegenden Nutzendossier, basierend auf der Zulassung und dem G-BA Beratungsgespräch, Vancomycin Enterocaps[®] als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. (Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH 2011; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; Riemser Arzneimittel AG 2011)

Zum 01.11.2012 wurde gemäß Lauertaxe ein neues Produkt, Vancomycin Enterocaps[®] 250 mg der Fatol Arzneimittel GmbH in den Verkehr gebracht. Zu diesem Produkt ist keine Fachinformation verfügbar, wie eine Recherche im Arzneimittelinformationssystem (AMIS) – Öffentlicher Teil des DIMDI ergeben hat (letzter Zugriff: 19. Dezember 2012). Der Hersteller hat trotz Aufforderung ebenfalls keine Fachinformation zur Verfügung gestellt. Da der Firmensitz der Firma Fatol mit dem der Riemser Arzneimittel AG identisch ist, ist davon auszugehen, dass es sich um verbundene Unternehmen handelt. Die Wahrscheinlichkeit ist folglich hoch, dass das Fatol-Produkt eine Dublette der Vancomycin Enterocaps von Riemser und somit ebenfalls für die *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö zugelassen ist. Aus diesem Grund wird das günstigere Produkt von Fatol bei den Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kap. 3.3.3) und Angabe der Jahrestherapiekosten (Kap. 3.3.5) herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 05.04.2012 statt (Beratungsanforderung 2012-B-007). (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 05.04.2012 zu folgendem Ergebnis:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fidaxomicin zur Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) bei Erwachsenen wurde folgendermaßen bestimmt:

- a) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen: Metronidazol*
- b) bei schweren Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen: Vancomycin*
- c) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen: Vancomycin*

Die Geschäftsstelle erläutert, dass aus Sicht des G-BA die Fragestellung umfassender auszulegen sei und sich nicht nur auf die schweren Krankheitsverläufe bezogen wird, da die zweckmäßige Vergleichstherapie für das von der Zulassung bzw. in der Beratungsanforderung benannte Anwendungsgebiet bestimmt wird. Aus dem Anwendungsgebiet lässt sich keine Unterteilung in Schweregrade ablesen, sodass Fidaxomicin für das ganze Spektrum der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen zugelassen ist. In den maßgeblichen Leitlinien Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen werden in Abhängigkeit vom Schweregrad unterschiedliche Behandlungsstrategien empfohlen. Folglich erachtet der G-BA eine Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Schwere der Krankheitsverläufe als sinnvoll. Somit ist für die Patientengruppe a) also bei nicht-schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen als zweckmäßige Vergleichstherapie Metronidazol bestimmt worden und bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen Vancomycin.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012)

Die Astellas Pharma GmbH stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen

Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für die Benennung und Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 05.04.2012 (Beratungsanforderung 2012-B-007) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV herangezogen. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012)

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH. 2011 Oktober. Fachinformation Vancomycin Eberth 250 mg Hartkapseln.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 5-4-2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-007.
3. Riemsler Arzneimittel AG. 2011 November. Fachinformation Vancomycin Enterocaps® 250 mg Hartkapseln.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Erreger

Clostridium difficile ist ein grampositives, obligat anaerob wachsendes Stäbchenbakterium. Der Erreger besitzt wie alle *Clostridien* die Fähigkeit, bei ungünstigen Umweltbedingungen Endosporen zu bilden. Diese aerotoleranten Sporen sind extrem widerstandsfähig und sehr resistent gegenüber Trockenheit, Hitze und chemischen Reagenzien wie Desinfektionsmitteln und auch Magensäure. Auf diese Weise können die Bakterien auch unter extremen Bedingungen lange Zeit überleben.

11 % des *Clostridium-difficile*-Genoms sind auf Transposonen gespeichert. Die Transposonen werden auch als springende Gene bezeichnet, weil sie ihre Position auf dem Chromosom ständig verändern können. Diese Mobilität scheint den Austausch und die Aufnahme von Genen anderer Erreger erheblich zu erleichtern, darunter auch solchen, die Resistenzeigenschaften vermitteln. Der hohe Anteil von „springenden Genen“ und eine enorme genetische Flexibilität erklären, warum *Clostridium difficile* zu den am meisten gefürchteten Krankheitserregern zählt. (Newsletter Deutsches Ärzteblatt 2006; Robert Koch-Institut (RKI) 2009; Sebahia 2006)

Zu den Besonderheiten von *Clostridium difficile* gehört auch die Produktion von Paracresol, mit dem der Erreger andere Bakterien abtötet und sich so seinen Platz in der Darmflora sichert. Auch Gallensäuren, die viele andere Erreger abtöten, können *Clostridium difficile* nichts anhaben, da das Bakterium über eine Pumpe verfügt, die diese für das Bakterium eigentlich toxische Substanz nach außen pumpt. (Newsletter Deutsches Ärzteblatt 2006)

Vorkommen

Clostridium difficile kann ubiquitär in der Umwelt sowie im Darmtrakt von Tier und Mensch nachgewiesen werden. (Al 1996; Robert Koch-Institut (RKI) 2009)

Bei gesunden Erwachsenen ist der Erreger im Darm mit einer Häufigkeit von unter 5 % zu finden. (Kern 2010; Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA) 2008; Robert Koch-Institut (RKI) 2009; Treichel 2011) Nach Aufnahme in ein Krankenhaus kommt es relativ schnell zu einem Anstieg der Besiedlung auf 15 bis 35 % (Niedersächsisches

Landesgesundheitsamt (NLGA) 2008; Schneider 2007; Treichel 2011), wobei der überwiegende Anteil der Patienten asymptomatisch bleibt. (McFarland 1989)

Aus einer aktuellen Publikation zu den deutschen Daten, die im Rahmen einer europäischen Prävalenzstudie des *European Centre for Disease Prevention and Control* zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung durch das Nationale Referenzzentrum und das Robert Koch-Institut (RKI) erhoben wurden, geht hervor, dass in Deutschland *Clostridium-difficile*-Infektionen die vierthäufigsten nosokomialen Infektionen (Anteil von 6,6 % an allen nosokomialen Infektionen) sind. (Robert Koch-Institut (RKI) 2012) Das Robert Koch-Institut ordnete daneben den Erreger *Clostridium difficile* in einer Prioritätenliste von Infektionserregern in die Kategorie „höchste Priorität“ ein. (Robert Koch-Institut (RKI) 2011b) In dieser Kategorie sind insgesamt 26 von 127 beurteilten Krankheitserregern aufgenommen.

Die Kommission für biologische Gefahren, welche das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) berät, weist darauf hin, dass sowohl bei verschiedenen Wildtierarten als auch bei Nutz- und Haustieren *Clostridium difficile* nachgewiesen wurde. Der Erreger ist z. B. bei neonatalen Schweinen der am häufigsten nachgewiesene Durchfallerreger. Aber auch im Kot klinisch gesunder Tiere wurde *Clostridium difficile* detektiert, wobei auch lebensmittelliefernde Tiere betroffen sind. Bislang wurde noch kein Fall einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) beim Menschen nachgewiesen, dessen Ursache ein kontaminiertes Lebensmittel war. Dennoch ist die Kommission für biologische Gefahren der Auffassung, dass aufgrund der derzeit bekannten Informationen ein Risiko für den Menschen vorhanden ist und somit Handlungsbedarf besteht. (Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) 2011)

Ätiologie und Pathogenese

Die einzelnen Stämme von *Clostridium difficile* weisen enorme Unterschiede hinsichtlich ihrer Virulenz auf. Nur die toxinogenen Stämme sind mit einer CDI assoziiert. (Poutanen 2004) Je nach Stamm können Quantität und Qualität der Toxinproduktion sowie die Schwere der resultierenden Symptome stark variieren. (Plößler 2007) Die wichtigsten von *Clostridium difficile* produzierten Gifte, das Enterotoxin A (Toxin A) und das Zytotoxin B (Toxin B), agieren vom Inneren der Wirtszellen aus, wohin sie durch einen endozytoseartigen Vorgang gelangen. Das Toxin A verursacht eine Gewebsschädigung, was die Sekretion von Flüssigkeit in das intestinale Lumen zur Folge hat. Das Toxin B, vielfach aggressiver als Toxin A, löst hingegen eine Kolitis aus. (Ackermann 2004) Ein binäres Toxin, das von hypervirulenten Stämmen produziert wird, scheint die toxischen Effekte der Toxine A und B synergistisch zu verstärken. (Barbut 2005)

Eine besonders hohe Virulenz wurde bei einem neuen Stamm beobachtet, der in der Restriktions-Endonukleasen-Analyse als Typ BI, in der PCR als Ribotyp 027, in der Toxinotypisierung mit dem Toxinotyp III und in der Pulsfeldgelelektrophorese als *North American Profile 1* (NAP1) charakterisiert wird. (Kleinkauf 2007; Kuijper 2006; Robert Koch-Institut (RKI) 2009) Alle Begriffe finden sich daher in der Literatur, teilweise auch in Kombination (BI/NAP1/027).

Die Stämme zeigen eine erhöhte Expression der Toxine A und B. Sie besitzen die Determinante für das binäre Toxin und sind meist resistent gegen Erythromycin sowie gegen Moxifloxacin. Bisher überwiegen bei im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen in Deutschland jedoch noch Isolate des Ribotyps 001. (Robert Koch-Institut (RKI) 2009)

Clostridium difficile wird fäkal-oral übertragen. (Treichel 2011) Dabei stellen die Sporen die wichtigste Infektionsquelle dar.

Bei gesunden Erwachsenen schützt die physiologische Mikroflora des Dickdarms vor einer Überwucherung mit *Clostridium difficile*. Wird diese z. B. durch Antibiotikaexposition geschädigt, kann sich *Clostridium difficile* im Darm ausbreiten. Von besonderer Bedeutung sind dabei Fluorchinolone, Cephalosporine, Clindamycin, Makrolide sowie Betalaktame. (Kern 2010) Jedoch ist festzuhalten, dass praktisch alle Antibiotika, auch wenn sie nur kurzzeitig gegeben werden, eine CDI begünstigen können. Dabei ist die Rate der CDI unabhängig von der Applikationsart des jeweiligen Antibiotikums, d. h. eine CDI kann sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Antibiotikagabe auftreten. (Treichel 2011)

Jedoch ist eine vorherige Antibiotikabehandlung keine notwendige Voraussetzung für eine Infektion: So berichten nur 40 bis 60 % der ambulanten Patienten von einer vorherigen Antibiotikabehandlung. (Kern 2010) Der protektive Effekt der physiologischen Mikroflora kann neben Antibiotika auch z. B. durch Chemotherapeutika oder operative Eingriffe gestört werden. (Layer 2008)

Aber auch Wirtsfaktoren, wie z. B. Alter, Immunschwäche und Dauer des Krankenhausaufenthaltes spielen bei der Krankheitsentstehung eine Rolle. (Treichel 2011)

Klinik / Symptomatik

Clostridium difficile verursacht ca. 15 bis 20 % der Antibiotika-assoziierten-Durchfallerkrankungen und mehr als 95 % der Fälle mit pseudomembranöser Kolitis (PMK). (Bartlett 2002) Die Symptomatik kann wenige Stunden nach Beginn, aber auch bis zu zehn Wochen nach Beendigung einer Antibiotikatherapie einsetzen. Typischerweise manifestiert sich das durch *Clostridium difficile* ausgelöste Krankheitsbild als akute wässrige Diarrhö mit mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag. Bei schwereren Verläufen mit entzündlicher Schädigung der Darmmukosa kommen weitere klinische Symptome wie krampfartige Unterbauchschmerzen, erhöhte Körpertemperatur und eine Leukozytose in Blut und Stuhl hinzu. (Schneider 2007) Der Stuhl kann Schleimbeimengungen enthalten und bei schweren Verläufen zum Teil auch blutig sein. In schweren Fällen kann eine schwere und schnell voranschreitende Kolitis mit einer Darmperforation auftreten, was unbehandelt zum Tod führen kann. (Renz-Polster 2008)

Bei der PMK zerstört das Toxin von *Clostridium difficile* die Schleimhautschichten, und es entwickeln sich nachfolgend dicke Fibrinauflagerungen auf der Darmschleimhaut (Pseudomembranen). Im Falle einer PMK kann es zu schweren Komplikationen wie Sepsis,

Exsikkose, toxisches Megakolon, Ileus und Schock kommen. (Layer 2008) In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppel-verblindeten Studie von Zar *et al.* konnte im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung, unter der Voraussetzung, dass diese auch klinisch bei dem Studienteilnehmer indiziert war, bei keinem Patienten mit einer nicht schweren CDAD eine PMK diagnostiziert werden. Im Gegensatz dazu war bei den Patienten mit einer schweren CDAD bei jeweils 16 % der mit Metronidazol (6 von 38) und Vancomycin behandelten Patienten (5 von 31 Patienten) eine PMK nachweisbar. (Zar 2007)

Gemäß Bauer *et al.* beträgt die Letalität der CDI 2 bis 7 %, wobei sie in insgesamt 40 % aller CDI-Fälle mit Todesfolge zum letalen Krankheitsverlauf beiträgt. (Bauer 2011)

Patienten mit einer CDI stehen somit in der Regel unter einem hohen Leidensdruck, verursacht u. a. durch multiple Durchfälle, Fieber und Schmerzen. Darüber hinaus bedürfen einige Erkrankte wegen des hohen Exsikkoserisikos ein stetiges Monitoring, um ggf. Flüssigkeits- und Elektrolytverluste auszugleichen.

Zudem wird die CDI häufig nosokomial erworben und im Krankenhaus behandelt. (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012a; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b) Dies führt zu einer doppelten Krankheitsbelastung der Patienten: Zum einen durch die *Clostridium-difficile*-Infektion und zum anderen durch die Grunderkrankung, die zur ursprünglichen Krankenhausaufnahme geführt hat. Hinzu kommt, dass in vielen Fällen eine generell geschwächte Konstitution der Patienten durch das bereits stark fortgeschrittene Alter besteht.

Bei schweren Infektionen müssen die Patienten über einen längeren Zeitraum stationär behandelt werden (häufig verbunden mit intensivmedizinischen Aufenthalten), da nur dort die notwendigen apparativen (z. B. Intensivstation, Labor, sterile Aufbereitungsmöglichkeiten von Medizinprodukten und Gegenständen des täglichen Bedarfs), personellen (geeignetes geschultes Personal) und räumlichen Ressourcen (Möglichkeiten zur Isolierung der Patienten) bereitgestellt werden können.

Auch verbringen nosokomial infizierte Patienten im Durchschnitt einen längeren Zeitraum im Krankenhaus als ambulant infizierte Patienten. So zeigte eine Auswertung aus Daten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2010, dass Patienten mit der Hauptdiagnose Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (höchstwahrscheinlich ambulant erworben) eine mittlere Verweildauer von 11,3 Tagen aufwiesen (Statistisches Bundesamt 2012b), während Patienten mit diesem Code als Nebendiagnose (höchstwahrscheinlich nosokomial erworben) 27,7 Tage im Krankenhaus verbrachten (Statistisches Bundesamt 2012c).

In einer von Vonberg *et al.* im Jahre 2006 durchgeführten prospektiven Studie an der Medizinischen Hochschule Hannover wurden 45 Patienten mit einer nosokomialen CDI mit Patienten ohne CDI innerhalb derselben *Diagnosis Related Group* (DRG) hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und der entstandenen Gesundheitskosten miteinander verglichen. Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine CDI nosokomial

erworben hatten, im Median sieben Tage länger im Krankenhaus verweilten und im Median 7.147 Euro mehr Kosten verursachten, als Patienten ohne eine nosokomiale CDI. (Vonberg 2008)

Diagnostik

Wegweisend ist die Anamnese mit den typischen Risikofaktoren vorausgegangene Antibiotikatherapie, Hospitalisierung, fortgeschrittenes Alter, Immunsuppression oder andere schwere Grunderkrankungen in Verbindung mit dem klinischen Bild. In der Abdominaluntersuchung fällt zumeist ein druckschmerzhafter linker Unterbauch auf. Gesichert wird die Diagnose durch den Toxinnachweis im Stuhl. *Clostridium difficile* kann unter obligat anaeroben Bedingungen aus Stuhlproben angezüchtet werden. (Layer 2008) In 50 % der Fälle sind Leukozyten im Stuhl zu finden. (Renz-Polster 2008)

Therapie

Die wichtigste Maßnahme nach Diagnosestellung einer CDI ist, eine etwaige Antibiotikatherapie abzusetzen, soweit die klinische Situation des Patienten dies zulässt. Eine supportive Therapie zielt darauf ab, den Wasser- und Elektrolythaushalt zu normalisieren. (Schneider 2007) Asymptomatische Keimträger oder Erkrankte mit nur einer milden Krankheitssymptomatik bedürfen keiner spezifischen Therapie.

In therapiebedürftigen Fällen sind Metronidazol oder Vancomycin die Antibiotika der ersten Wahl. Der Einsatz von Vancomycin wird nach den aktuellen Leitlinien und vom RKI bei schweren Erkrankungen, bei rekurrenten Fällen sowie bei Schwangeren und Kindern empfohlen. (Bauer 2009; Cheng 2011; Cohen 2010; Health Protection Agency (HPA) 2008; Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) 2007)

Weitere mögliche Antibiotika, die bei Therapieversagen oder Unverträglichkeiten eingesetzt werden können, die sich jedoch zum Teil noch in der Testphase befinden und keine Zulassung besitzen, sind Teicoplanin, Fusidinsäure, Tigecyclin, Rifaximin und Nitazoxanide. Insgesamt ist die klinische Erfahrung mit diesen Substanzen begrenzt. Meist sind lediglich Ergebnisse aus kleineren Studien oder Fallserien bei Patienten mit überwiegend nicht-schwerem Verlauf verfügbar. (Bauer 2009; Grunewald 2010)

Prophylaxe

Die effektivste Prophylaxe der CDI ist ohne Zweifel eine restriktive Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie. Zur Vermeidung einer Ausbreitung von *Clostridium-difficile*-Stämmen im Krankenhaus sind eine frühzeitige Erkennung der Infektion und wirkungsvolle Hygienemaßnahmen besonders wichtig. Diese umfassen Barrieremaßnahmen, ggf. Isolierung der Patienten bis zu 48 Stunden nach Sistieren der Durchfälle aufgrund der hohen Keimzahlen in flüssigen Stühlen, die Desinfektion mit sporiziden Desinfektionsmitteln wie z. B. Peressigsäure und die sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten wie z. B. Thermometer und Endoskope. (Treichel 2011) Das RKI (Robert Koch-Institut (RKI) 2009)

empfiehlt, zur Prophylaxe der *Clostridium-difficile*-Infektion im Krankenhaus folgende Maßnahmen zu ergreifen:

- Isolierung der Patienten (geeignete räumliche Unterbringung im Einzelzimmer mit eigener Nasszelle)
- Schulung des Pflegepersonals
- Sorgfältige Händehygiene, das Tragen von Schutzkitteln und Einweghandschuhen
- Sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten sowie Gegenständen des täglichen Bedarfs (z. B. Fieberthermometer, Geschirr, Wäsche und Betten)
- Sachgerechte Abfallentsorgung

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei einer schweren CDI handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Das Aufkommen von virulenteren Stämmen sowie eine vermehrte Resistenzentwicklung und ein damit einhergehendes Therapieversagen stellen neuartige Herausforderungen an eine *Clostridium-difficile*-Behandlung dar. Ein erhebliches Problem in der Therapie der CDI ist das signifikante Risiko für einen klinischen Rückfall.

Rückfallrisiko

Nach der bisherigen Standardtherapie mit Vancomycin oder Metronidazol entwickeln bis zu 25 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen einen Rückfall. (Bouza 2008; Louie 2011; Lowy 2010) Rund 45 % dieser Patienten erleiden einen zweiten und – von ihnen wiederum – 65 % einen dritten Rückfall. (McFarland 1994; McFarland 2002) Bei 3 bis 5 % aller Patienten treten trotz der Umstellung der antibiotischen Therapie mehr als sechs Rückfälle auf. (Bartlett 2002) Laut der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) sind Rückfälle deshalb das größte Problem in der CDI-Therapie. (Bauer 2009)

Ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung von Rückfällen scheint eine fortgesetzte Schädigung der mikrobiellen Darmflora zu sein. So sind besonders immunsupprimierte, ältere, unter chronischen Begleiterkrankungen leidende und unter begleitender Antibiotikatherapie stehende Patienten betroffen sowie Patienten, die bereits einmal einen Rückfall erlitten haben. (Kyne 2001)

Das hohe Rückfallrisiko ist auch der Grund dafür, warum die Autoren des „Arzneimittelbriefs“ die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien im Bereich der CDI für wichtig erachten. Dabei kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Fidaxomicin eine Verbesserung in der CDI-Therapie sein könnte, da es gegenüber der bisherigen Therapie nach Fidaxomicin bei gleicher Ansprechrate zu deutlich weniger Rückfällen kommt. (Der Arzneimittelbrief 2011)

Weitere Vorteile von Fidaxomicin sehen die Autoren des „Arzneimittelbriefs“ auch in der geringen Aktivität gegen andere Bakterien der natürlichen Darmflora, der geringen systemischen Absorption, der geringen Resistenzentwicklung und der hohen, erzielten Wirkstoffkonzentrationen im Darmlumen. (Der Arzneimittelbrief 2011)

Auch in einem im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Artikel stellt die Autorin fest, dass Fidaxomicin antibiotisch mindestens so wirksam gegenüber *Clostridium difficile* ist wie Vancomycin und im Vergleich zu diesem ein geringeres Rückfallrisiko aufweist. Zudem werden in diesem Artikel auch die weiteren theoretischen Vorteile von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin aufgezeigt, welche neben der verminderten Rückfallhäufigkeit eine bessere Bakterizidie gegenüber *Clostridium difficile*, eine geringere Beeinträchtigung der normalen anaeroben Darmflora und der geringe Selektionsdruck gegenüber Vancomycin-resistenten Enterokokken sind, die bei der oralen Behandlung mit Vancomycin eine bedeutende Rolle spielen. (Siegmond-Schultze 2011)

Vancomycin-resistente Enterokokken

Die perorale Einnahme von Vancomycin und Metronidazol fördert das Auftreten Vancomycin-resistenter Enterokokken. (Al-Nassir 2008; Gerding 1997; Robert Koch-Institut (RKI) 2010b)

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) - synonym wird auch der Begriff Glycopeptid-resistente Enterokokken verwendet - traten erstmals vor fast 25 Jahren zeitgleich in Kliniken in Frankreich und Großbritannien auf. Heute sind VRE in Krankenhäusern nahezu weltweit verbreitet, wenn auch mit unterschiedlichen Inzidenzen. (Robert Koch-Institut (RKI) 2010b)

Neben der verwendeten Vancomycin-Dosis und dessen Anwendungsdauer stellen die Anzahl der eingesetzten Antibiotika, die Anwendung spezifischer Antibiotikagruppen wie Cephalosporine der dritten Generation, Clindamycin und Imipenem, das Patientenalter, die Krankenhausaufenthaltsdauer, der Schweregrad der Grunderkrankung, die rektale Anwendung von Thermometern, die enterale Ernährung, die Kontamination der Umgebung sowie die Kontamination der Hände des medizinischen Personals weitere Risikofaktoren für eine Infektion mit VRE dar. (Gerding 1997)

Nach MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) zählen VRE heute zu den häufigsten multiresistenten Erregern in deutschen Krankenhäusern. Gemäß Daten aus dem Projekt „Surveillance der Antibiotika-Anwendung und -Resistenz auf Intensivstationen“ (SARI) nahm die Anzahl der Fälle mit (MRSA) pro 1.000 Patiententage auf deutschen

Intensivstationen seit 2001 nicht zu. Es ist jedoch seit ca. 2001 ein deutlicher Anstieg von Vancomycin-resistenten Enterokokken zu beobachten (Abbildung 1 – kumulierte Darstellung multiresistenter Erreger; absolute Zahlen siehe Tabelle unter der Grafik). (Robert Koch-Institut (RKI) 2011d)

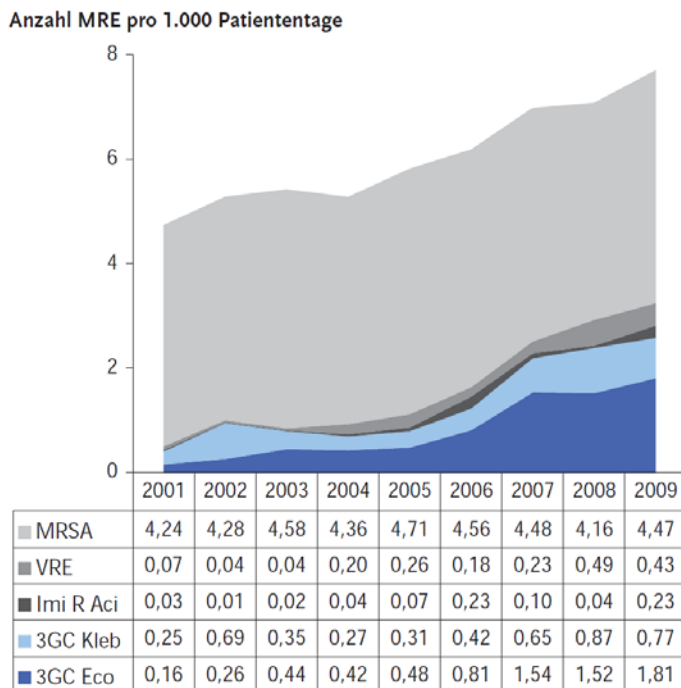


Abbildung 1: Entwicklung multiresistenter Erreger (MRE) in SARI pro Kalenderjahr 2001 bis 2009 (Robert Koch-Institut (RKI) 2011d)

[hellblau = Drittgenerationscephalosporin-resistente *Klebsiella species*; dunkelblau = Drittgenerationscephalosporin-resistente *Escherichia coli*; dunkelgrau = Imipenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (Imi R Aci)]

Da durch Enterokokken Wund- und Harnwegsinfektionen, Peritonitiden, intraabdominale Abszesse oder schwere Infektionen wie Bakteriämien/Septikämien und Endokarditiden hervorgerufen werden und diese Infektionen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten auftreten, sind Strategien gegen die Entwicklung und Verbreitung von VRE wichtig, wie auch von diversen Bundesministerien (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Bundesministerium für Bildung und Forschung) und dem RKI konstatiert wird. (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2011; Robert Koch-Institut (RKI) 2010b; Robert Koch-Institut (RKI) 2011a)

Auch hier bietet Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bezüglich der Entwicklung von VRE einen signifikanten Vorteil. Denn wie in Modul 4 dieses Nutzendossiers dargestellt, treten unter der CDI-Therapie mit Fidaxomicin mit einem Relativen Risiko (RR) von 0,20 (95 %-KI: [0,09; 0,44], $p < 0,0001$) signifikant weniger VRE auf als unter der Behandlung mit Vancomycin.

Experten weisen nachdrücklich darauf hin, dass neue Antibiotika dringend gebraucht werden, und zeichnen ein Bild der „post-antibiotischen Ära“ mit zunehmenden Resistenzen und fehlenden Therapieoptionen, da nur noch sehr wenige pharmazeutische Firmen auf dem Gebiet der Antibiotika forschen. (Lode 2012) Eine neue Antibiotikaklasse mit einem neuen Wirkmechanismus für die Behandlung der CDI ist auch unter dem Aspekt der fortschreitenden Resistenzentwicklung von Enterokokken durch zunehmenden Vancomycineinsatz eine wertvolle Behandlungsalternative.

Resistenzen

Ein weiteres therapeutisches Problem stellt die Resistenzentwicklung von *Clostridium difficile* gegenüber Vancomycin dar. (Pelaez 2002)

Fidaxomicin weist eine achtfach höhere *in vitro*-Aktivität gegenüber *Clostridium difficile* im Vergleich zu Vancomycin auf. Diese hohe Aktivität in Kombination mit einer minimalen systemischen Resorptionsrate, hohen Konzentrationen im Stuhl und einer sehr begrenzten Aktivität gegenüber anderen Bakterien der Darmflora machen es zu einer vielversprechenden Alternative zu Vancomycin für eine hochaktive und selektivere Therapie von *Clostridium-difficile*-Infektionen.

Dies wird durch *in vitro*-Studien untermauert, die zeigen, dass sich bei *Clostridium difficile* nur langsam eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin entwickelt und eine spontane Resistenzentwicklung äußerst selten ist. (Babakhani 2004) Zudem veränderte sich bei keiner der Phase-3-Studien während der Behandlung mit Fidaxomicin die minimale Hemmkonzentration (MHK). (Cornely 2012; Louie 2011) Außerdem wurden keine Kreuzresistenzen bei den *Clostridium-difficile*-Stämmen festgestellt, die mit Fidaxomicin und anderen Klassen antibakterieller Wirkstoffe in Kontakt waren. (Babakhani 2004)

Insgesamt gesehen, lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass eine Resistenzbildung bei *Clostridium difficile* gegenüber Fidaxomicin äußerst unwahrscheinlich ist.

Betreuungsaufwand

Nicht schwere Verlaufsformen der CDI erfordern in der Regel keine erhöhten medizinischen und pflegerischen Anforderungen und sind zumeist auch ambulant behandelbar.

Anders ist die Situation bei Patienten mit einer schweren CDI. Aufgrund der starken Durchfälle besteht ein stark erhöhtes Risiko einer Exsikkose. (Plößler 2007) Zum Ausgleich dieser teils immensen Flüssigkeitsverluste bedarf es in der Regel einer konstanten Flüssigkeitszufuhr per Infusion. Darüber hinaus müssen die Vitalzeichen wie z. B. Herz-, Kreislauf- und Nierenfunktion fortwährend kontrolliert werden. Häufig ist hierzu sogar ein intensivmedizinischer Aufenthalt notwendig. (Vetter 2011)

Auch auf der pflegerischen Seite sind besondere Vorkehrungen zu treffen. So sind geeignete Isolierungsmaßnahmen durchzuführen, wie separate Einzelzimmer mit eigener Nasszelle (Robert Koch-Institut (RKI) 2009), die nur unter hohen Sicherheitsvorkehrungen betreten

werden dürfen. Dies resultiert auch aus der Fähigkeit von *Clostridium difficile* widerstandsfähige Sporen zu bilden (Robert Koch-Institut (RKI) 2009), die leicht übertragen werden können und zu einer Infektion bei anderen Patienten oder zu einem Rückfall beim gleichen Patienten führen können. Hierzu gehören neben besonderen Hygienemaßnahmen auch die spezielle und aufwendige Aufbereitung und Sterilisation von allen Gegenständen, mit denen die Patienten in Kontakt gekommen sind. (Robert Koch-Institut (RKI) 2009) Ebenso muss jeglicher Abfall als Gefahrstoff separat entsorgt werden. (Robert Koch-Institut (RKI) 2009)

Dies alles erfordert ein gut geschultes und eingespieltes medizinisches und pflegerisches Personal. Die finanziellen, räumlichen und personellen Ressourcen, die zur Behandlung dieser schwer erkrankten Patienten – teilweise über Wochen – vorgehalten werden müssen, sind enorm.

Ambulante Verordnung Vancomycin

Ein weiteres Problem in der Behandlung einer CDI ist der häufige Einsatz von oralem Vancomycin im niedergelassenen Bereich, was auf eine Fehl- bzw. Überversorgung bei leichten und moderaten Krankheitsverläufen hindeutet.

Gemäß einer aktuellen, durch die Astellas Pharma GmbH in Auftrag gegebenen Erhebung von IMS Health für den 12-monatigen Zeitraum von September 2010 bis August 2011 wurde das Verschreibungsverhalten von insgesamt 1.134 hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten (HAPIs) bei der Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) untersucht. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b) Demnach ergab eine Hochrechnung, dass die Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) im 12-monatigen Zeitraum von September 2010 bis August 2011 bei 27.800 ambulanten Patienten in der Bundesrepublik Deutschland gestellt wurde. Davon wurden 15.301 (55,0 %) Patienten entweder mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt. Von diesen erhielten in der Initialtherapie 11.384 (74,4 %) Patienten Metronidazol und 3.917 (25,6 %) Patienten Vancomycin. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

Die Ergebnisse der von IMS Health für den Zeitraum von 09/2010 bis 08/2011 durchgeführten Erhebung können der Abbildung 7 entnommen werden. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

Fazit

Die in diesem Abschnitt dargelegten Ausführungen machen deutlich, dass es über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten mit Metronidazol und Vancomycin hinaus einen therapeutischen Bedarf innerhalb der CDI-Therapie gibt. Da das in den Leitlinien zur Behandlung von schweren *Clostridium-difficile*-Erkrankungen empfohlene Vancomycin diverse therapeutische Schwächen aufweist, sollte ein neues Antibiotikum im Vergleich zu Vancomycin folgende Anforderungen erfüllen:

- Die Heilungsraten sollten im Vergleich zu Vancomycin mindestens ähnlich oder besser sein.
- Die Rückfallraten sollten im Vergleich zu Vancomycin mindestens ähnlich oder niedriger sein.
- Es sollte ein enges Erregerspektrum besitzen, um die Bakterien der natürlichen Darmflora möglichst wenig zu beeinträchtigen.
- Es sollte im Gegensatz zu Vancomycin die Toxin- und Endosporenproduktion von *Clostridium difficile* inhibieren.
- Es sollte eine geringe Tendenz zur Herausbildung von Multiresistenzen aufweisen und die Möglichkeit bieten, die Antibiotikadiversität zu erhöhen und ggf. auch die Möglichkeit für Cycling- oder Switchstrategien bieten.
- Es sollte einfach handhabbar sein, um die Compliance der Antibiotikatherapie zu erhöhen.
- Es sollte darüber hinaus sicher und gut verträglich sein.

Da diese an ein neues Antibiotikum gestellten Anforderungen und somit auch der daraus resultierende, bestehende therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung durch Fidaxomicin abgedeckt werden (Hausmann 2011), ist davon auszugehen, dass es nach dessen Marktzulassung zu einer deutlichen Verbesserung der CDI-Therapie und zu einer besseren klinischen Versorgung der schweren CDI-Fälle in Deutschland kommen wird.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kolonisation und Symptomentwicklung

Gemäß den Angaben in diversen Publikationen findet man in der gesunden Bevölkerung etwa 2 bis ≤ 5 % *Clostridium-difficile*-Träger, d. h. Menschen, welche ohne Krankheitssymptome mit dem Erreger kolonisiert sind. (Kern 2010; Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA) 2008; Robert Koch-Institut (RKI) 2009; Treichel 2011) Bei Krankenhausaufnahme liegt die Prävalenz der symptomlos kolonisierten Patienten bereits bei 3 bis 7 %, wobei im Laufe des Krankenhausaufenthaltes dieser Anteil auf 15 bis 35 % ansteigen kann. (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA) 2008; Schneider 2007; Treichel 2011) Die Mehrzahl der Patienten, die bei Aufnahme positiv sind, bleibt asymptomatisch. (McFarland 1989) 15 bis 71 % der Patienten, die den Erreger im Krankenhaus erwerben, entwickeln eine symptomatische *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI). (McFarland 1989)

Aktuelle Prävalenz und Inzidenz

Angaben zur bundesweiten Krankenhausinzidenz bezüglich einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) bzw. einer CDI lassen sich anhand verschiedener Referenzen ermitteln.

So geht aus der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts hervor, dass im Jahr 2010 bundesweit 23.094 vollstationäre Patienten eine Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) als Hauptdiagnose und 63.416 Patienten diese als Nebendiagnose hatten. Somit ergeben sich für das Jahr 2010 insgesamt 86.510 vollstationäre Patienten, die die Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) erhielten. Von den insgesamt 18.032.903 Patienten ausgehend, die im Jahr 2010 bundesweit in Deutschland im Krankenhaus behandelt wurden, ergibt sich somit für die Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) eine Inzidenz von ca. 0,48 %. (Statistisches Bundesamt 2012b; Statistisches Bundesamt 2012c; Statistisches Bundesamt 2012d)

Daten zum Auftreten einer CDI werden auch vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen erhoben. Im Modul CDAD des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) wurden im Jahr 2009 insgesamt 1.764.180 Patienten in 86 Krankenhäusern erfasst (Abbildung 2). (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2010) Dabei wurden 7.771 CDI-Fälle registriert, was einer Inzidenz von 0,44 % entspricht. Ermittelt man die Inzidenz nicht anhand der CDI-Fälle, sondern anhand der CDI-Patienten (7.545), um eine bessere Vergleichbarkeit mit obiger Krankenhausstatistik zu gewährleisten, beträgt die Inzidenz 0,43 %. Da beide Erhebungen zu vergleichbaren Ergebnissen kommen, ist anzunehmen, dass die Daten des CDAD-KISS-Moduls repräsentativ für die Gesamtzahl der Patienten in deutschen Krankenhäusern sind.

	Anzahl	
Anzahl Krankenhäuser:	86	
Anzahl Patienten:	1.764.180	
Anzahl Patiententage:	11.776.800	
Anzahl CDAD-Patienten:	7.545	
	Anzahl	%
CDAD-Fälle gesamt	7.771	
Mitgebrachte Fälle	2.423	31,18
Nosokomiale Fälle	5.348	68,82
Schwere Fälle	389	5,01
Fälle Kriterium 1	7.293	93,85
Fälle Kriterium 2	212	2,73
Fälle Kriterium 3	45	0,58

Abbildung 2: Daten zum Auftreten von CDI in Krankenhäusern, der am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) teilnehmenden Krankenhäuser für das Jahr 2009 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2010)

Aktuellen Daten aus KISS für das Jahr 2011 liegt die Erfassung von 2.027.838 Patienten aus 127 Krankenhäusern zugrunde. Es wird von 11.652 CDI-Fällen (11.152 CDI-Patienten) berichtet, was einer Krankenhausinzidenz von 0,57 % (0,55 %) entspricht (Abbildung 3). (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b)) Von diesen Fällen wurden 60,11 % nosokomial erworben.

	Anzahl	
Anzahl Krankenhäuser:	127	
Anzahl Patienten:	2.027.838	
Anzahl Patiententage:	18.926.927	
Anzahl CDAD-Patienten:	11.152	
	Anzahl	%
CDAD-Fälle gesamt	11.652	
Mitgebrachte Fälle	4.648	39,89
Nosokomiale Fälle	7.004	60,11
Schwere Fälle	452	3,88
Fälle Kriterium 1	11.065	94,96
Fälle Kriterium 2	401	3,44
Fälle Kriterium 3	42	0,36

Abbildung 3: Daten zum Auftreten von CDI in Krankenhäusern, der am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) teilnehmenden Krankenhäuser für das Jahr 2011 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b)

Theoretisch könnte die Anzahl der Patienten mit einer A04.7-Diagnose auch mit Hilfe der Datenbank des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), dem sogenannten G-DRG-Browser, ermittelt werden. Jedoch sind in dieser Datenbank pro „*Diagnosis Related Group*“ (DRG) lediglich die 20 häufigsten Haupt- bzw. Nebendiagnosen erfasst, wodurch es zu einer deutlichen Unterschätzung der Patientenzahl kommt. Deshalb wurde hier auf die Ermittlung der Inzidenz anhand der Daten des InEK verzichtet.

In Tabelle 3-1 sind die Angaben zur Inzidenz nochmals zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 3-1: Übersicht über die Angaben zur Krankenhausinzidenz der Diagnosen Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) bzw. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö

Quelle	Jahr	Anzahl Patienten in der Analyse	Diagnose	Patienten/Fälle mit entsprechender Diagnose	Krankenhausinzidenz
Statistisches Bundesamt 2012 (Statistisches Bundesamt 2012d)	2009	18.032.903	A04.7	75.274 Patienten	0,42 %
CDAD-KISS 2010 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2010)	2009	1.764.180	CDAD	7.771 Fälle 7.575 Patienten	0,44 % 0,43 %
CDAD-KISS 2012 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b)	2011	2.027.838	CDAD	11.652 Fälle 11.152 Patienten	0,57 % 0,55 %

Schweregrade

Seit Ende 2007 sind schwer verlaufende *Clostridium-difficile*-Infektionen gemäß der Definition des RKI sowie Infektionen mit dem Ribotyp 027 gemäß § 6 Absatz 1, Nr. 5a Infektionsschutzgesetz (IfSG) durch den behandelnden bzw. in Krankenhäusern dem leitenden Arzt zu melden. Im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis zum 31. Dezember 2009 wurden dem RKI aus dem gesamten Bundesgebiet 817 Fälle übermittelt, welche den Meldetatbestand erfüllten. (Robert Koch-Institut (RKI) 2010a) Von diesen Fällen wiesen 733 einen schweren Krankheitsverlauf auf. Die gemittelte bundesweite Inzidenz der schweren Verläufe betrug 0,45 pro 100.000 Einwohner. (Robert Koch-Institut (RKI) 2010a). Ein Vergleich der Daten aus den Jahren 2008 und 2009 zeigt, dass es bundesweit keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtzahl der gemeldeten Fälle gab, d. h. die Inzidenz der schwer verlaufenden CDI konstant blieb. (Robert Koch-Institut (RKI) 2010a) Jedoch weist das RKI darauf hin, dass höchstwahrscheinlich die Zahl der CDI-Fälle mit schwerem Verlauf deutlich unterschätzt wird, was unter anderem dadurch bedingt ist, dass sich die CDI-Surveillance im Gegensatz zu den meisten anderen meldepflichtigen Infektionskrankheiten nach § 6 IfSG, für die zusätzlich eine Labormeldepflicht besteht, allein auf die Arztmeldepflicht stützt. Hinzu kommt, dass die klinische Bewertung des Krankheitsbildes bei

den vielfach multimorbiden älteren Patienten schwierig sein kann. (Robert Koch-Institut (RKI) 2010a)

Innerhalb des CDAD-KISS-Moduls werden ebenfalls schwere Verläufe registriert. Die Definition schwerer Verläufe entspricht in den Punkten 1 bis 4 denen des RKI (Tabelle 3-2, Punkte 1 bis 4). Der Nachweis des Ribotyps 027 zählt nicht dazu. (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012a) Die aktuellen Angaben für das Jahr 2011 zeigen, dass der Anteil der schweren Fälle an den CDI-Fällen insgesamt 3,88 % betrug (452 von 11.652 Fällen, Abbildung 3). Die Krankenhausinzidenz schwerer Fälle beträgt somit rund 0,02 % (452 von 2.027.838).

Eine Hochrechnung auf die bundesweite Krankenhausinzidenz ist nur unter der Einschränkung möglich, dass bundesweite Patientenzahlen von 2010 herangezogen werden, da diesbezüglich noch keine Angaben zum Jahr 2011 existieren. Bundesweit gab es laut Angaben des Statistischen Bundesamts 18.032.903 Patienten in Krankenhäusern. (Statistisches Bundesamt 2012d) Beträgt die Inzidenz unter diesen 0,02 %, errechnet sich eine Fallzahl von 3.607 schweren CDI-Fällen. Bezogen auf die Einwohnerzahl Deutschlands von 81,8 Millionen im Jahr 2011 (Statistisches Bundesamt 2012a) sind dies 4,4 Fälle pro 100.000 Einwohner.

Die auf diese Weise ermittelte bundesweite Krankenhausinzidenz weicht von der vom RKI ermittelten Inzidenz (0,45/100.000 Einwohner, ambulante und stationäre Einrichtungen) ab.

Das RKI weist explizit auf eine Unterschätzung der Anzahl der schweren Fälle hin und begründet dies mit einer fehlenden Labormeldepflicht und engen Meldekriterien.

Das RKI berichtet zusätzlich von einem unzureichenden Meldeverhalten. Bei zehn im Landkreis Deggendorf verstorbenen Einwohnern (01.12.2007 bis 31.07.2008), bei welchen eine CDI oder PMK als Todesursache festgestellt wurde bzw. wesentlich zum Tod beitrug, wurde retrospektiv ermittelt, dass in sechs Fällen eine Meldung angezeigt gewesen wäre. Im gesamten Zeitraum wurde dem zuständigen Gesundheitsamt aber kein einziger schwer verlaufender Fall gemeldet. Da nur die verstorbenen Patienten retrospektiv analysiert wurden, kann die Zahl der unterlassenen Meldungen deutlich höher liegen. Es zeigte sich, dass die Meldepflicht nicht allen Ärzten bekannt und auch im Hygieneplan nicht korrekt wiedergegeben war. Auch wenn diese Stichprobe sehr klein ist, zeigt sie doch, dass unter Umständen schwer verlaufende Fälle durch die eingehenden Meldungen nicht ausreichend repräsentiert werden. (Robert Koch-Institut (RKI) 2008b)

Weiterhin stammen die Daten des RKI aus einem früheren Zeitraum (2008/2009), welcher sich zusätzlich auf die Zeit kurz nach Einführung der Meldepflicht bezieht. Auch dies kann ein Grund für das unzureichende, weil noch nicht ausreichend, etablierte Meldeverhalten sein.

Es ist andererseits anzunehmen, dass in Krankenhäusern, welche am CDAD-KISS-Modul teilnehmen, die Aufzeichnung der schweren Verläufe besser etabliert ist, sodass Daten aus diesem Modul eher die tatsächlichen Zahlen widerspiegeln.

Die Quellen führen jedoch zu stark divergierenden Angaben und beinhalten im Krankenhaus aufgetretene CDI-Fälle, weshalb die Astellas Pharma GmbH zur Berechnung der Anzahl von Patienten in der Zielpopulation eine alternative, verordnungsbasierte Herangehensweise wählt, die im Text zu Tabelle 3-4 beschrieben ist. Diese sollte auch besser als die RKI-Kriterien die Einstufung des Schweregrads einer Infektion durch den behandelnden Arzt in der Praxis abbilden, wie er sich auch in Leitlinien widerspiegelt.

So handelt es sich bei der vom RKI festgelegten Definition für schwere Fälle (Robert Koch-Institut (RKI) 2007), welche vom KISS für das Modul CDAD im Wesentlichen übernommen wurde, um sehr eng gefasste Kriterien, welche sich deutlich von der in der ESCMID-Leitlinie zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen aufgeführten Definition eines schweren Krankheitsverlaufs unterscheiden (Bauer 2009). Zur Verdeutlichung sind in Tabelle 3-2 die Kriterien des RKI sowie der ESCMID-Leitlinie gegenübergestellt. Die Unterschiede in den Kriterien sind auf die verschiedenen Intentionen der beiden Dokumente zurückzuführen. Während die Kriterien in der ESCMID-Leitlinie dem behandelnden Arzt Anhaltspunkte für den möglichen Verlauf der Erkrankung geben und damit die Auswahl einer geeigneten Therapie ermöglichen sollen, dienen die RKI-Kriterien der retrospektiven Beurteilung einer CDI. Es ist anzunehmen, dass die Beurteilung der Verläufe nach den ESCMID-Kriterien zu einer höheren Inzidenz der schweren Fälle führt als die Beurteilung nach den RKI-Kriterien, da in der ESCMID-Leitlinie die Kriterien weiter gefasst sind und u. a. auch Laborwerte berücksichtigt werden. Allerdings liegen keine Daten vor, welche eine Ermittlung der bundesweiten Inzidenz der schweren Verläufe nach den ESCMID-Kriterien ermöglichen würden.

Die in diesem Dossier vorgenommene Schweregradeinteilung der *Clostridium-difficile*-Infektion nach den ESCMID-Kriterien ist sinnvoll, weil die ESCMID-Leitlinie im Vergleich zu den übrigen Leitlinien, welche im Rahmen der Recherchen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurden, den höchsten Evidenzgrad besitzt. Zudem handelt es sich bei dieser um die einzige Leitlinie aus dem übergeordneten europäischen Raum, an deren Ausarbeitung auch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) beteiligt war. Somit ist die ESCMID-Leitlinie entsprechend auch für Deutschland gültig.

Tabelle 3-2: Übersicht über die Kriterien des RKI sowie der ESCMID Leitlinie für einen schweren Verlauf

<p>RKI (Robert Koch-Institut (RKI) 2007)</p>	<p>Eines der folgenden vier Kriterien für einen schweren Verlauf ist erfüllt *:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion. 2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDAD oder ihrer Komplikationen. 3. Chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis. 4. Tod <30 Tage nach Diagnosestellung und CDAD als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung. <p>Und/Oder: Nachweis des Ribotyps 027.</p>
<p>ESCMID (Bauer 2009)</p>	<p>Severe CDI :</p> <p>an episode of CDI with one or more signs of severe colitis.</p> <p>Signs of severe colitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fever (core body temperature > 38.5°C) • rigors (uncontrollable shaking and a feeling of cold followed by a rise in body temperature) • hemodynamic instability including signs of septic shock • signs of peritonitis, including decreased bowel sounds, abdominal tenderness, rebound tenderness and guarding • signs of ileus, including vomiting and absent passage of stool • marked leukocytosis (leukocyte count > 15 × 10⁹/L) • marked left shift (band neutrophils > 20% of leukocytes) • rise in serum creatinine (>50% above the baseline) • elevated serum lactate • pseudomembranous colitis (endoscopy) • distension of large intestine (imaging) • colonic wall thickening including low-attenuation mural thickening (imaging) • pericolonic fat stranding (imaging) • ascites not explained by other causes (imaging) <p>CDI without signs of severe colitis in patients with advanced age (≥65), serious comorbidity, ICU admission, or immunodeficiency may be regarded as severe.</p>

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine Inzidenzstudie zu *Clostridium-difficile*-Infektionen, welche vom RKI im Raum Niedersachsen in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführt wurde, ergab ein Durchschnittsalter von 73,5 Jahren. Weiterhin waren mit einem Anteil von 60 % überwiegend Frauen betroffen. (Robert Koch-Institut (RKI) 2011c) Eine Analyse des bundesweiten Auftretens schwerer CDI in den Jahren 2008 und 2009 ergab ähnliche Resultate: Das Durchschnittsalter betrug 76,4 Jahre und nahezu 90 % der Patienten waren über 65 Jahre alt. Weiterhin waren überwiegend

Frauen betroffen (56 %), was auf den höheren Frauenanteil in der älteren Bevölkerung zurückgeführt werden kann. (Robert Koch-Institut (RKI) 2010a)

Zeitliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Seit dem Jahr 2000 wird weltweit über eine Zunahme der Inzidenz der *Clostridium-difficile*-Infektionen berichtet, wobei insbesondere bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres eine überproportionale Zunahme beobachtet wurde. (Kuijper 2006; Robert Koch-Institut (RKI) 2009; Vonberg 2007) In den USA verdoppelte sich im Zeitraum von 2000 bis 2005 die Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer CDI von 5,5 auf 11,2 Fälle pro 10.000 Einwohner. (Zilberberg 2008) In England stieg die Zahl der gemeldeten CDI-Fälle von 20.000 im Jahr 2000 auf über 55.000 im Jahr 2006. (Brazier 2008; Carter 2009) Auch in Deutschland ergab eine Analyse der zeitlichen Entwicklung der Häufigkeit von Entlassungsdiagnosen mit Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) in den Jahren 2000 bis 2006 einen Anstieg der CDI von 1,3 auf 97,5 Fälle pro 100.000 stationär behandelte Patienten (Abbildung 4). (Robert Koch-Institut (RKI) 2008a)

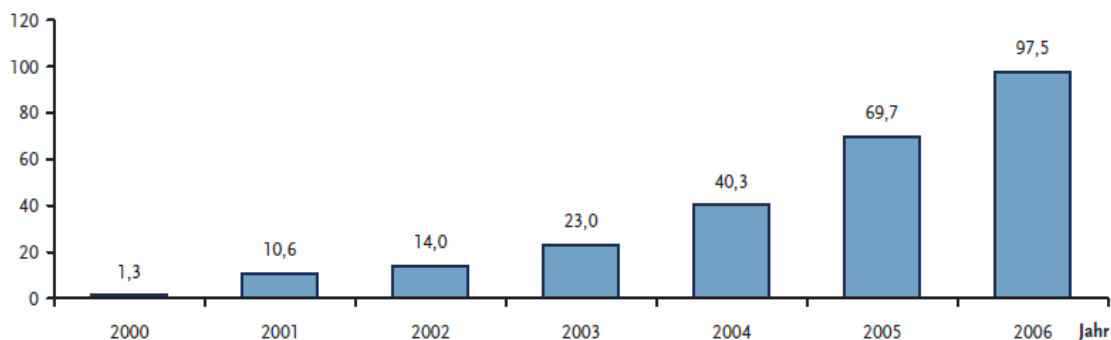


Abbildung 4: Anzahl der Erkrankungen an *Clostridium-difficile*-Infektion auf 100.000 Entlassungen bei vollstationären Patienten in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2006 (Robert Koch-Institut (RKI) 2008a)

Die genannten Quellen berichten über Daten aus einem begrenzten Zeitraum, wobei für Deutschland die Zeitspanne von 2000 bis 2006 abgedeckt wird. Aktuellere Zahlen, bezogen auf Deutschland für die Jahre 2007 bis 2011, finden sich in den Erhebungen des CDAD-KISS-Moduls des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (Abbildung 5). (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b) Diese zeigen, dass sich die Gesamtinzidenzdichte (Anzahl der CDI-Fälle pro 1.000 Patiententage) in Krankenhäusern zwischen 2007 und 2011 kaum verändert hat. Führt man die Berechnung nicht auf Basis der Patiententage sondern der Gesamtpatientenzahl durch (Anteil der CDI-Fälle an der Gesamtpatientenzahl, was auch den Angaben in Tabelle 3-1 entspricht), ergibt sich eine Entwicklung der Krankenhausinzidenz von 0,47 % im Jahr 2007 über 0,44 % im Jahr 2009 (Tabelle 3-1) auf 0,57 % im Jahr 2011 und zeigt somit einen leichten Anstieg. Die Inzidenz der nosokomial erworbenen Fälle ging

von 0,48/1.000 Patiententage im Jahr 2007 (was einem Anteil von 72,96 % an der Gesamtzahl der CDI-Fälle entspricht) auf 0,37/1.000 Patiententage (60,11 %) im Jahr 2011 zurück.

Jahr	KRH	Patienten	Patienten- tage	CDAD- Fälle	Gesamt Inzidenz- dichte *1	Inzidenz der nosok. Fälle *1	Inzidenz der schw. Fälle *1	Präval. bei Aufnahme *2
2007	35	652.971	4.591.728	3.033	0,66	0,48	0,06	0,13
2008	59	1.565.084	8.315.462	5.640	0,68	0,47	0,04	0,11
2009	86	1.764.180	11.776.800	7.771	0,66	0,45	0,03	0,14
2010	126	2.307.530	15.061.124	11.034	0,73	0,46	0,03	0,18
2011	127	2.027.838	18.926.927	11.652	0,62	0,37	0,02	0,23

*1 - gepoolter arithmetischer Mittelwert

*2 - Diese Daten sind abhängig von der Anzahl der Patienten

Abbildung 5: Inzidenzen der nosokomialen CDI-Fälle für die Jahre 2007 bis 2011 in deutschen, am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) teilnehmenden Krankenhäusern (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b)

Die Inzidenz der schweren Fälle war im betrachteten Zeitraum ebenfalls rückläufig und verringerte sich von 0,06/1.000 Patiententage (Anteil der schweren Verläufe an der Gesamtzahl der CDI-Fälle von 8,41 %) im Jahr 2007 auf 0,02/1.000 Patiententage (3,88 %) im Jahr 2011. Dahingegen stieg die CDI-Prävalenz bei Aufnahme von 0,13 (Anzahl mitgebrachter Fälle pro 100 Patienten) im Jahr 2007 auf 0,23 im Jahr 2011 an. (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2008; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2012b)

Zusammengefasst stieg also in Deutschland die Zahl der CDI-Fälle in den Jahren 2000 bis 2006 stetig an, wohingegen die Zahl der Neuerkrankungen in den Jahren 2007 bis 2011 stagnierte bzw. nur leicht anstieg. Inwieweit der Anstieg in den Jahren 2000 bis 2006 alleine auf einem Anstieg der Erkrankungen basiert, oder ob dieser zumindest teilweise auf einer verbesserten Diagnostik und/oder einer Zunahme der Untersuchungsanforderungen resultiert, kann nicht beurteilt werden. Da es aber weltweit zu einem Anstieg der *Clostridium-difficile*-Infektionen kam, ist es unwahrscheinlich, dass dieser Anstieg alleine mit einem veränderten Meldeverhalten zu begründen ist.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur zukünftigen Entwicklung der Prävalenz- und Inzidenzzahlen in Deutschland liegen keine offiziellen Daten vor. In einem Report von Arlington Medical Resources, Inc. und Decision Resources, Inc. (Arlington Medical Resources INC. 2009) wird eine jährliche Zunahme der Inzidenzrate in Deutschland von 2008 bis 2013 von 9,2 % prognostiziert, wobei zu beachten ist, dass es sich bereits bei den für 2008 angegebenen Zahlen um eine Prognose handelt (Tabelle 3-3). Von 2013 bis zum Jahre 2018 soll die Zunahme mit durchschnittlich 1,9 % pro Jahr jedoch moderater ausfallen. Für diese Prognose wurden Daten zur Hauptdiagnose A04.7 aus Krankenhaus- und DRG-Statistiken von 2007 verwendet, und anhand des Verhältnisses von Haupt- zu Nebendiagnosen aus Großbritannien die Anzahl aller Diagnosen für Deutschland abgeschätzt.

Tabelle 3-3: Inzidenzentwicklung in den USA und Europa bis 2018 (Arlington Medical Resources INC. 2009)

Number of Diagnosed Events of Clostridium difficile Infection in the Major Pharmaceutical Markets by Healthcare Setting, 2008-2018					
	2008	2013	2018	Growth (%/year)	
				2008-2013	2013-2018
United States	371,040	499,620	545,710	6.1	1.8
Hospital	369,380	497,700	543,590	6.1	1.8
Nursing home	1,660	1,920	2,120	3.0	2.0
Europe	201,490	318,230	342,660	9.6	1.5
Hospital	200,560	317,070	341,400	9.6	1.5
Nursing home	930	1,160	1,260	4.5	1.7
France	58,340	89,380	94,830	8.9	1.2
Hospital	58,080	89,060	94,490	8.9	1.2
Nursing home	260	320	340	4.2	1.2
Germany	80,300	124,480	136,510	9.2	1.9
Hospital	79,930	124,020	136,000	9.2	1.9
Nursing home	370	460	510	4.5	2.1
Italy	3,360	4,840	5,060	7.6	0.9
Hospital	3,340	4,820	5,040	7.6	0.9
Nursing home	20	20	20	0.0	0.0

In Analogie zur Entwicklung, welche die Daten des RKI sowie des CDAD-KISS-Moduls zeigen, wird in dieser Prognose von einem Anstieg der *Clostridium-difficile*-Erkrankungen gefolgt von einer starken Abflachung des Anstiegs ausgegangen. Allerdings wird das Abflachen der Kurve erst für das Jahr 2013 erwartet, was jedoch in Deutschland bereits ab dem Jahr 2007 zu beobachten war. Ein Grund hierfür mag sein, dass für die Prognose Zahlen aus dem Jahr 2007 verwendet wurden, in welchen die Trendwende hin zu einer Stagnation der

Inzidenz noch nicht abzusehen war. Deshalb ist in den folgenden Jahren wohl eher von einer Stagnation bzw. allenfalls einem leichten Anstieg der Inzidenz auszugehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Fidaxomicin (Dificlir [®]) 200 mg Filmtabletten	14.230

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Unter der Annahme, dass Verordnungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin Enterocaps[®] im ambulanten Bereich häufig aufgrund der Diagnose CDI erfolgen, kann versucht werden, aus der Anzahl der verordneten Packungen auf die Anzahl Patienten zurückzuschließen. Die Tabelle 3-5 zeigt diese Abschätzung anhand der in einem Jahr (November 2011 bis Oktober 2012) in der ambulanten Versorgung in Deutschland verordneten Packungen von Vancomycin Enterocaps[®]. (IMS Health 2011a; IMS Health 2012a)

Tabelle 3-5: Anzahl Vancomycin-Verordnungen pro Jahr (IMS Health 2011a; IMS Health 2012a)

Packung Vancomycin Enterocaps®	Umsatz in Euro 11/2011 – 10/2012	Absatz in Packungen 11/2011 – 10/2012	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Benötigte Anzahl an Packungen pro Behandlungsfall	Anzahl an Behandlungsfällen 11/2011 – 10/2012
250 mg Kapseln, 30 Stück	4.574.521	10.326	2 x 250 mg	7	0,47	21.970
			4 x 500 mg		1,87	5.522
250 mg Kapseln, 30 Stück	4.574.521	10.326	2 x 250 mg	10	0,67	15.412
			4 x 500 mg		2,67	3.867
250 mg Kapseln, 10 Stück	655.655	4.440	2 x 250 mg	7	1,4	3.171
			4 x 500 mg		5,6	793
250 mg Kapseln, 10 Stück	655.655	4.440	2 x 250 mg	10	2,0	2.220
			4 x 500 mg		8,0	555
Gesamt						4.422 – 25.141

In Abhängigkeit von der möglichen Tagesdosis und Therapiedauer beträgt die Anzahl der Behandlungsfälle mit Vancomycin Enterocaps® in einem Jahr zwischen 4.422 und 25.141. Da aufgrund der Rückfälle mit Vancomycin behandelte Patienten 1,4 Behandlungen im Jahr aufweisen (siehe Tabelle 3-14), ergeben sich daraus 3.159 bis 17.958 Patienten. Unter der Annahme eines Anteils von 85 % GKV-Versicherten (Bundesdurchschnitt), ergibt sich daraus eine Patientenanzahl im GKV-Bereich von 2.285 bis 15.264 Patienten.

Diese Patientenzahlschätzung umfasst allerdings alle Verordnungen von Vancomycin Enterocaps®, unabhängig von der Indikation. Vancomycin Enterocaps® sind jedoch auch für die Behandlung der *Staphylokokken*-Enterokolitis zugelassen. Laut IMS VIP¹ sind ca. 31,8 % aller Vancomycin Enterocaps® 30 Stück- und ca. 49,5 % aller Vancomycin Enterocaps® 10 Stück-Verordnungen auf den ICD-10-Code A04 (Sonstige bakterielle Darminfektionen) zurückzuführen (IMS Health 2012c; IMS Health 2012e), sodass die Anzahl an Behandlungsfällen mit dieser Diagnose wie folgt berechnet wird:

¹ IMS VIP®: Repräsentative Stichprobe von niedergelassenen Ärzten der wichtigsten Facharztgruppen. Analysen nach deren Diagnose- und Therapieverhalten. Die Daten werden auf regionaler Ebene erhoben und auf das Niveau der Bundesrepublik Deutschland hochgerechnet.

Tabelle 3-6: Anzahl an Vancomycin-Verordnungen pro Jahr mit der Diagnose A04 (IMS Health 2012c; IMS Health 2012e)

Packung Vancomycin Enterocaps®	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Anzahl an Behandlungsfällen 11/11 – 10/12	Anteil an Behandlungsfällen mit der Diagnose A04	Anzahl an Behandlungsfällen mit der Diagnose A04
250 mg Kapseln, 30 Stück	2 x 250 mg	7	21.970	31,8 %	6.986
	4 x 500 mg		5.522		1.756
250 mg Kapseln, 30 Stück	2 x 250 mg	10	15.412	31,8 %	4.901
	4 x 500 mg		3.867		1.230
250 mg Kapseln, 10 Stück	2 x 250 mg	7	3.171	49,5 %	1.570
	4 x 500 mg		793		393
250 mg Kapseln, 10 Stück	2 x 250 mg	10	2.220	49,5 %	1.099
	4 x 500 mg		555		275
Gesamt					1.505 – 8.886

Die Berechnung erfolgte auf Grundlage des ICD-10-Codes A04 (Sonstige bakterielle Darminfektionen). Vancomycin wurde bei näherer Betrachtung für die Diagnosen A04.7 (Enterokolitis durch *Clostridium difficile*) und A04.8 (Sonstige nicht näher bezeichnete Darminfektionen) verordnet. (IMS Health 2012c; IMS Health 2012e) Aufgrund der Annahme, dass im niedergelassenen Bereich die Erreger nicht zuverlässig differenziert werden, basiert die Berechnung auf dem übergeordneten Code A04, der sich bei Vancomycin aus den Codes A04.7 und A04.8 zusammensetzt.

In Abhängigkeit von der möglichen Tagesdosis und Therapiedauer beträgt die Anzahl der Behandlungsfälle mit Vancomycin Enterocaps® mit der Diagnose CDI in einem Jahr zwischen 1.505 und 8.886. Da aufgrund der Rückfälle mit Vancomycin behandelte Patienten 1,4 Behandlungen im Jahr aufweisen (Tabelle 3-15), ergeben sich daraus 1.075 bis 6.347 Patienten. Unter der Annahme eines Anteils von 85 % GKV-Versicherten (Bundesdurchschnitt), ergibt sich daraus eine Patientenanzahl im GKV-Bereich mit der Diagnose A04.7 von 914 bis 5.395 Patienten.

Eine analoge Berechnung für Metronidazol kann aufgrund des erheblich breiteren Anwendungsgebietes nicht durchgeführt werden. So ist Metronidazol unter anderem zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit Anaerobiern im weiblichen Genital-Bereich, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich und für Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt. Laut IMS VIP® ist lediglich 1,4 Prozent aller Metronidazol-Verschreibungen auf den ICD-10-Code A04 zurückzuführen. (IMS Health 2012c; IMS Health 2012d)

Um eine möglichst genaue Berechnung der gesamten, schweren und rekurrenten CDI-Fälle im ambulanten Bereich durchführen zu können, wurde daher auf eine von der Astellas Pharma GmbH in Auftrag gegebene Erhebung von IMS Health zurückgegriffen. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

Darin wurde für den 12-monatigen Zeitraum von September 2010 bis August 2011 das Verschreibungsverhalten von insgesamt 1.134 hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten (HAPIs) bei der Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) in der Bundesrepublik Deutschland untersucht.

Demnach ergab eine Hochrechnung, dass die Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) im 12-monatigen Zeitraum von September 2010 bis August 2011 bei 27.800 ambulanten Patienten in Deutschland gestellt wurde. Davon wurden 15.301 (55,0 %) Patienten entweder mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt.

Laut IMS Health waren in dem der Berechnung zugrunde gelegten Datenpool 7 % PKV-Versicherte enthalten. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b) Dies unterscheidet sich von dem durchschnittlichen Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 85,13 %. (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012; Statistisches Bundesamt 2012a) Basierend auf dem erwähnten PKV-Anteil von 7 %, ergibt sich eine Anzahl von 14.230 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Der G-BA hat in der Niederschrift vom Beratungsgespräch die Zielpopulation in mehrere Patientengruppen unterteilt. Die Zusammensetzung der Zielpopulation wird in Abbildung 6 veranschaulicht.

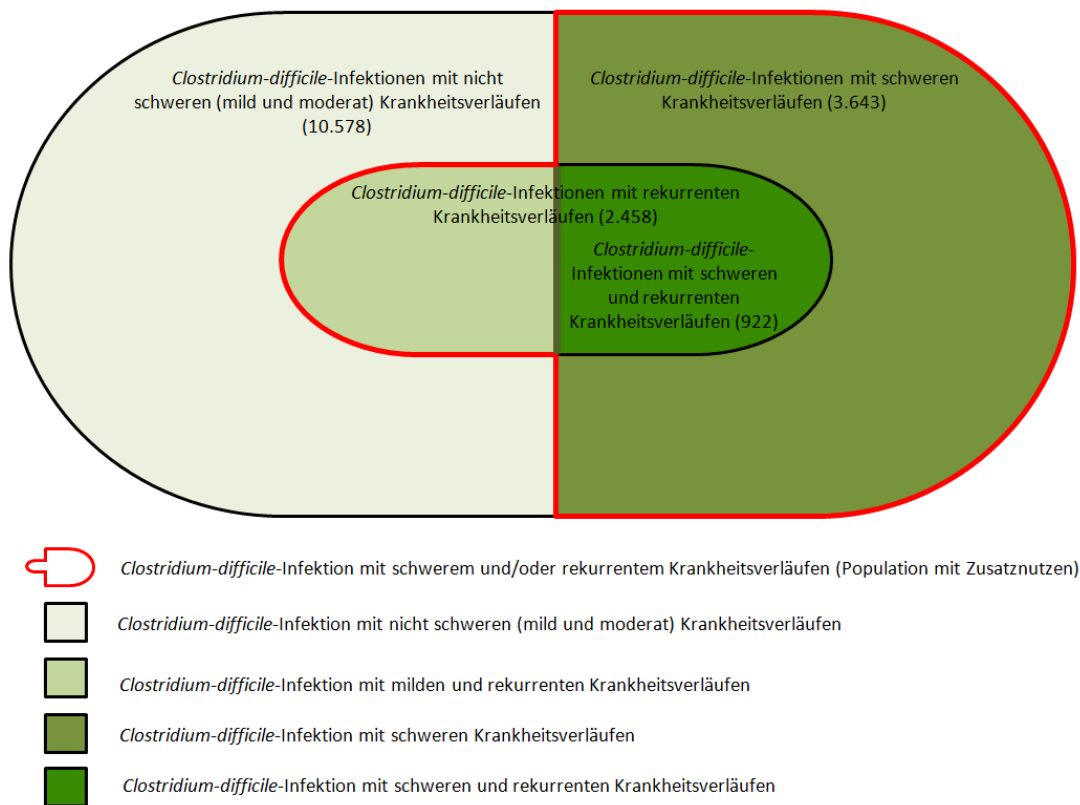


Abbildung 6: Zusammensetzung der Zielpopulation

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fidaxomicin (Dificlir®) 200 mg Filmtabletten	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei schweren Krankheitsverläufen	erheblich	3.643
Fidaxomicin (Dificlir®) 200 mg Filmtabletten	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei rekurrenten Krankheitsverläufen	erheblich	2.485
Gesamtpopulation mit Zusatznutzen:			
Fidaxomicin (Dificlir®) 200 mg Filmtabletten	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen	erheblich	5.206 ^a

^a Schwere und rekurrente Krankheitsverläufe addieren sich nicht auf.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Zur Berechnung der in Tabelle 3-7 angegebenen Anzahl der jeweiligen Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, wurde auf Daten einer aktuellen, durch die Astellas Pharma GmbH in Auftrag gegebenen Erhebung von IMS Health zurückgegriffen (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b), welche in den Kapiteln 3.2.2 und 3.2.3 beschrieben wurde. Die Ergebnisse der von IMS Health für den Zeitraum von 09/2010 bis 08/2011 durchgeführten Erhebung können der Abbildung 7 sowie der Tabelle 3-8 entnommen werden. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

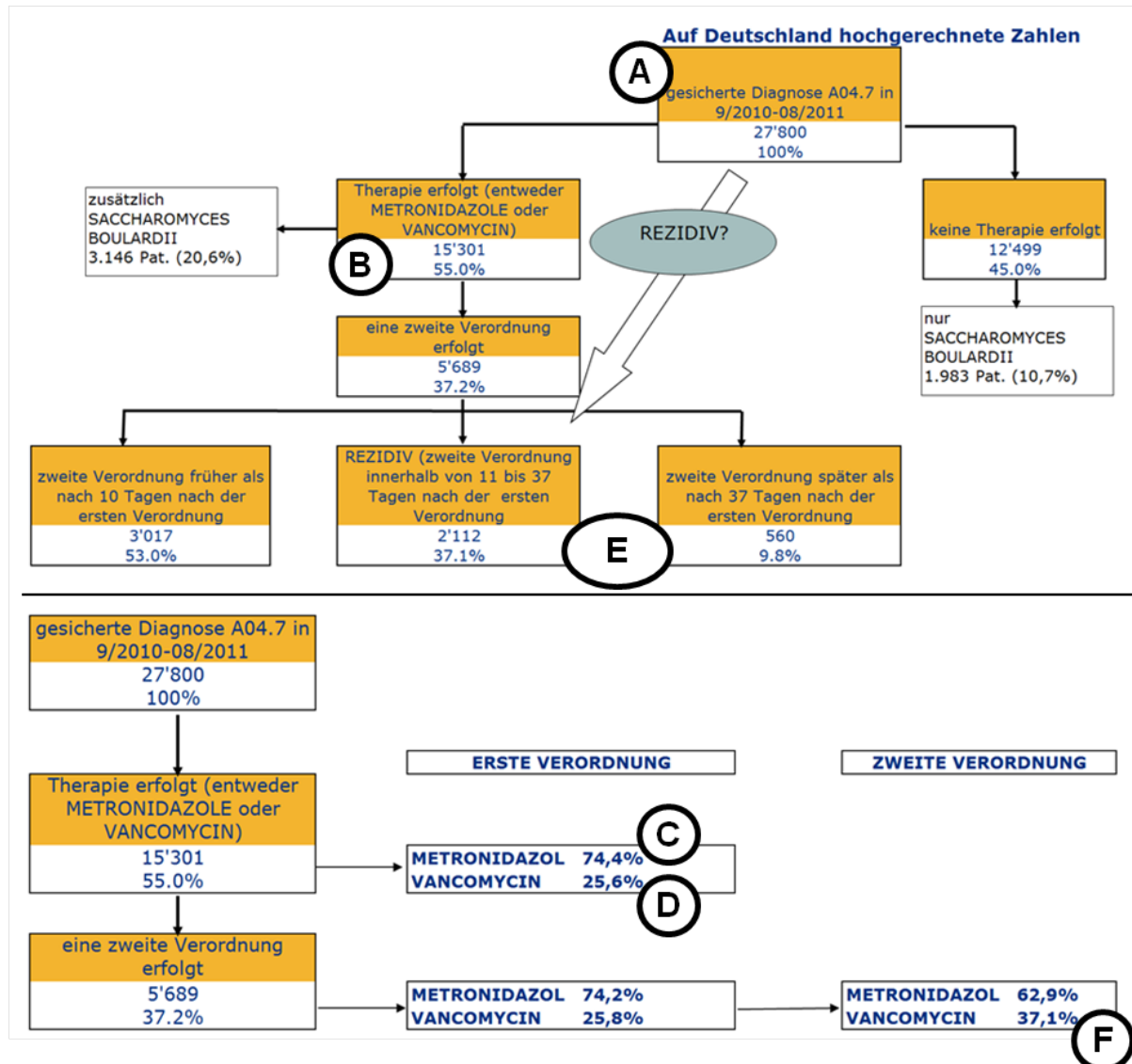


Abbildung 7: Erhebung zum Verschreibungsverhalten von insgesamt 1.134 hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten (HAPIs) bei der Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) für den Zeitraum von 09/2010 bis 08/2011 in der Bundesrepublik Deutschland (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

Demnach ergab eine Hochrechnung, dass die Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) im 12-monatigen Zeitraum von September 2010 bis August 2011 bei 27.800 ambulanten Patienten (GKV- und PKV-versichert) in der Bundesrepublik Deutschland gestellt wurde. Davon wurden 15.301 (55,0 %) Patienten entweder mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt.

Von diesen erhielten in der Initialtherapie 11.384 (74,4 %) Patienten Metronidazol und 3.917 (25,6 %) Patienten Vancomycin. Letztere sind, sofern ein leitliniengerechtes

Verordnungsverhalten bei den niedergelassenen Ärzten angenommen wird, mit den schweren CDI-Fällen gleichzusetzen.

Bei 2.112 der 5.689 CDI-Patienten, die eine zweite Verordnung erhielten, erfolgte diese innerhalb von 11 bis 37 Tagen nach der ersten Verordnung. Diese wurden in erster Näherung als Rückfälle angenommen.

Um jedoch die Anzahl der rekurrenten Fälle möglichst vollständig zu erfassen, wurden zu diesen weitere 560 CDI-Fälle hinzu addiert, bei denen die zweite Verordnung erst später als nach 37 Tagen nach der ersten Verordnung erfolgte, da in den beiden Zulassungsstudien zu Fidaxomicin unter anderem auch die Patienten mit einem vorherigen Auftreten einer CDI innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt eingeschlossen und im Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers im Rahmen der Subgruppenanalysen analysiert wurden. Somit ergeben sich für den Zeitraum von 09/2010 bis 08/2011 insgesamt 2.672 rekurrente CDI-Fälle im ambulanten Bereich der Bundesrepublik Deutschland. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

Unter der Annahme, dass von den rekurrenten Krankheitsverläufen die schweren Fälle leitliniengerecht mit Vancomycin behandelt werden (37,1 % in zweiter Verordnung), ergeben sich für diese Population 991 Patienten (= Schnittmenge).

Bei Addition der schweren sowie rekurrenten Fälle unter Abzug der Schnittmenge der schweren und gleichzeitig rekurrenten Fälle ergeben sich insgesamt daraus 5.206 Fälle pro Jahr, die unter die Population mit Zusatznutzen fallen (= 3.917 Patienten mit schwerer CDI + 2.672 Patienten mit rekurrenter CDI – 991 Schnittmenge).

Unter Berücksichtigung des Versicherungsstatus mit einem Anteil von 93 % GKV-Versicherten entspricht dies den in Tabelle 3-8 angegebenen Patientenzahlen. Die im GKV-Bereich relevante Patientenzahl mit Zusatznutzen beträgt dementsprechend 5.206 Fälle.

Tabelle 3-8: Anzahl an Fällen in den verschiedenen Patientengruppen (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

		Gesamtpopulation (GKV + PKV)	GKV-Population (Anteil 93%)
ICD10 A04.7	(A)	27.800	25.854
med. therapiert	(B)	15.301	14.230
mild	(C)	11.384	10.587
schwer	(D)	3.917	3.643
rekurrent	(E)	2.672	2.485
Schnittmenge	(F)	991	922
Patientenpopulation mit Zusatznutzen (D) + (E) - (F)		5.598	5.206

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Um eine möglichst genaue Berechnung der GKV-Zielpopulation (Tabelle 3-4) und der Anzahl der Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht (Tabelle 3-7), durchführen zu können, wurde auf eine von der Astellas Pharma GmbH in Auftrag gegebene Erhebung von IMS Health zurückgegriffen. (IMS Health 2011b; IMS Health 2012b)

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation und zur Epidemiologie von *Clostridium difficile* in Deutschland sowie zur Feststellung des therapeutischen Bedarfs, wurden strukturierte Recherchen durchgeführt, die in den folgenden Tabellen dargestellt sind.

Tabelle 3-9: Protokoll zur Suche: Charakterisierung der Zielpopulation (Kapitel 3.2.1) und der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.3)

Studienfrage / Kriterium	Ziel ist die Charakterisierung und die Suche nach epidemiologischen Maßzahlen über die Zielpopulation von Patienten in Deutschland mit einer Infektion mit <i>Clostridium difficile</i> .
Internetseiten und Datenbanken, Zeitraum: ab 2006	<p>Literaturdatenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PubMed/Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) • Cochrane Collaboration (Cochrane Systematic Reviews) (http://www.cochrane.de/de/arbeitsgebiet-cc) <p>Suchmaschinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Google (http://www.google.de/) <p>Behördliche Internetseiten und Datenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (http://www.akdae.de) • Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (http://www.dimdi.de) • Robert Koch-Institut (RKI) Gesundheitsberichterstattung des Bundes (http://www.gbe-bund.de) • Statistisches Bundesamt (DESTATIS): (http://www.destatis.de) • Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (http://www.bmg.bund.de) • Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (http://www.iqwig.de) <p>Fachspezifische Internetseiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Infektiologie: (http://www.dgi-net.de) • Paul-Ehrlich-Gesellschaft (http://www.p-e-g.org/econtext)
Untersuchungspopulation [Einschlusskriterium 1]	Erwachsene Patienten in Deutschland mit einer Erkrankung an <i>Clostridium difficile</i> .
Intervention [Einschlusskriterium 2]	Antibiotische Behandlung einer Infektion mit <i>Clostridium difficile</i>
Studienart / Design / Auswertung [Einschlusskriterium 3]	Alle als Volltext verfügbaren Dokumente
Sprache [Einschlusskriterium 4]	Vorliegend in englischer oder deutscher Sprache
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A4]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E4] [A5]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen [A6]: Dokumente publiziert vor 2006

Tabelle 3-10: Protokoll zur Suche: Feststellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.2)

Ziel	Ziel ist die Ermittlung des therapeutischen Bedarfs von Patienten in Deutschland, die aufgrund einer schweren <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion stationär behandelt werden.
Internetseiten, und Datenbanken Zeitraum: ab 2006	<p>Suchmaschinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Google (http://www.google.de/) <p>Literaturdatenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PubMed / Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) <p>Behördliche Internetseiten und Datenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (http://www.bmg.bund.de) • Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (http://www.destatis.de) • Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (http://www.dimdi.de) • Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (http://www.iqwig.de) • Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (http://www.akdae.de) • Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (http://www.kbv.de) • Bundesärztekammer (http://www.bundesaerztekammer.de) • Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (http://www.g-ba.de/) • GKV-Spitzenverband (https://www.gkv-spitzenverband.de) • Sachverständigenrat Gesundheit (http://www.svr-gesundheit.de) • Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) (http://www.mdk.de) <p>Fachspezifische Internetseiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paul-Ehrlich-Gesellschaft (http://www.p-e-g.org/econtext) • Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (http://www.dgi-net.de) • Robert Koch-Institut (RKI) (http://www.rki.de) <p>Nicht-Fachspezifische-Internetseiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Arzneimittelbrief (http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/index.aspx) • Arzneitelegramm (http://www.arznei-telegramm.de/) • Deutsches Ärzteblatt (http://www.aerzteblatt.de/) • AWMF (http://www.awmf.org)
Untersuchungs- population [Einschluss- kriterium 1]	Stationär aufgenommene Patienten in Deutschland mit einer schweren <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion.
Intervention [Einschlusskriterium 2]	Antibiotische Behandlung einer <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
Studienart / Design / Auswertung [Einschlusskriterium 3]	Alle als Volltext verfügbaren Dokumente
Sprache [Einschluss- kriterium 4]	Vorliegend in deutscher oder englischer Sprache

Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A4]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E4] [A5]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen [A6]: Dokumente publiziert vor 2006
--------------------------------	--

Die Suchen erfolgten primär in Literaturdatenbanken und mit Suchfunktionen auf spezialisierten Seiten. Die Suchdetails sind unten aufgeführt. Die Suchkriterien wurden auf die entsprechenden Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Suchbegriffe (z. B. Singular oder Plural) und entsprechende MeSH-Terms wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „in Title / in Abstract“ verwendet.

Suchbegriffe (englisch):

Allgemein:

- #1 *Clostridium difficile* infection
- #2 *Clostridium difficile*
- #3 *Clostridium difficile* associated diarrhea
- #4 Germany

Therapeutischer Bedarf:

- #5 Unmet need
- #6 Unmet medical need

Epidemiologie:

- #7 Incidence
- #8 Prevalence
- #9 Epidemiology

Suchbegriffe (Deutsch):

Allgemein:

- #10 Pseudomembranöse Kolitis
- #11 Pseudomembranöse Colitis
- #12 *Clostridium difficile*
- #13 Antibiotika-assoziierte Diarrhö
- #14 Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Therapeutischer Bedarf:

- #15 Versorgungsbedarf
- #16 Therapeutischer Bedarf
- #17 Versorgungslücke
- #18 Handlungsbedarf
- #19 Unterversorgung
- #20 Fehlversorgung

Epidemiologie:

#21 Häufigkeit

#22 Epidemiologie

#23 Prävalenz

Ergebnisse der Literatursuche für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz/Prävalenz in Deutschland:

Tabelle 3-11: Ergebnisse der Literatursuche vom 12.06.2012 sowie vom 08.08.2012 und 15.08.2012 für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Suchresultate	Verwendete Dokumente
PubMed/ Medline	#2 AND #4 AND (#7 OR #8 OR #9) all fields	66	5
Cochrane Library	#2 AND (#6 OR #7 OR #8) all text	111	1
Google ^a	"Clostridium difficile" AND Germany AND (incidence OR prevalence OR epidemiology) ("pseudomembranöse Kolitis" OR "Clostridium difficile" OR "Antibiotika-assoziierte Diarrhoe") AND (Häufigkeit OR Epidemiologie OR Prävalenz)	143.000 24.400	6
BMG	#2	3	0
DIMDI	#2 AND (#7 OR #8 OR #9) Filter: Datenbank-Standardauswahl ohne PubMed / Medline; Ab Publikationsjahrgang 2006 Einträge in deutscher oder englischer Sprache.	60	0
RKI	#2	500	6
DESTATIS	#10 #11 #12 #13 #14	0 0 1 0 0	0
IQWiG	#2	2	0
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	#2	3	0
Paul-Ehrlich-Gesellschaft	#2	7	0
AkdÄ	#2	12	1
a: Nur die jeweils ersten 50 Treffer wurden manuell gesichtet			

Durch die Suche in verschiedenen Datenbanken kam es zu Duplikaten. Das Aussortieren von Duplikaten wurde manuell durchgeführt. Nach Sichtung des Titels bzw. des Abstracts (sofern einer vorlag) wurden die Referenzen mit fehlender Relevanz ausgeschlossen. Auf dieser Grundlage wurden die Publikationen im Volltext gesichtet und analysiert, ob sie zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.3 herangezogen werden können, d. h. die Einschlusskriterien E1 bis E4 erfüllen.

Mehrere geeignete Publikationen gab es bei der Suche auf PubMed (5 Treffer), Google (6 Treffer) und der Webseite des Robert Koch-Instituts (6 Treffer). Je eine Publikation aus der Cochrane-Library-Suche und der Suche auf der Seite der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurden für die Beantwortung der Fragestellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.3 verwendet. Weitere Publikationen, welche jedoch nicht in der Tabelle oben aufgeführt sind, wurden anhand der Referenzlisten der in der Literatursuche gefundenen Publikationen identifiziert.

Ergebnisse der Informationssuche: Feststellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.2):

Tabelle 3-12: Ergebnisse der Informationssuche vom 12.06.2012 und 13.08.2012 zur Feststellung des therapeutischen Bedarfs in Deutschland

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Suchresultate	Verwendete Dokumente
Google ^a (http://www.google.de/)	("#1" OR "#2" OR "#3") AND (#4) AND ("#5" OR "#6")	14.800 ^a	0
	("#10" OR "#11" OR "#12" OR "#13" OR "#14") AND (#15 OR "#16" OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)	18.900 ^a	0
PubMed / Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	(#1 OR #2 OR #3) AND (#5 OR #6)	1	0
Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (http://www.bmg.bund.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	3	1
	#13	1	0
	#14	0	0
Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (http://www.destatis.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	0	0
	#13	1	0
	#14	1	0

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)¹ (http://www.dimdi.de)	#2 AND (#5 OR #6)	3	0
	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 AND (#15 OR #16 OR #17 OR #18) ^b	392 ^a	1
	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 AND (#19 OR #20) ^b	392 ^a	1
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (http://www.iqwig.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	2	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (http://www.akdae.de)	#10	7	0
	#11	4	0
	#12	12	1
	#13	2	0
	#14	3	0
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (http://www.kbv.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	0	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Bundesärztekammer (http://www.bundesaerztekammer.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	1	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (http://www.g-ba.de/)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	0	0
	#13	0	0
	#14	0	0
GKV-Spitzenverband (https://www.gkv-spitzenverband.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	2	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Sachverständigenrat Gesundheit (http://www.svr-gesundheit.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	0	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) (http://www.mdk.de)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	0	0
	#13	0	0
	#14	1	0

Paul-Ehrlich-Gesellschaft (http://www.p-e-g.org/econtext)	#10	0	0
	#11	2	0
	#12	7	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (http://www.dgi-net.de)	#10 ^c	0	0
	#11 ^c	0	0
	#12 ^c	3	0
	#13 ^c	0	0
	#14 ^c	0	0
Robert Koch-Institut (RKI) (http://www.rki.de)	#10	15	0
	#11	5	0
	#12	500 ^d	3
	#13	8	0
	#14	8	0
Der Arzneimittelbrief (http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/index.aspx)	#10	0	0
	#11	0	0
	#12	5	1
	#13	0	0
	#14	0	0
Arzneitelegramm (http://www.arzneitelegramm.de/)	#10	14 ^{e, f}	0
	#11	0	0
	#12	7 ⁵	0
	#13	0	0
	#14	0	0
Deutsches Ärzteblatt (http://www.aerzteblatt.de/)	#10	13	0
	#11	11	0
	#12	70	1
	#13	11	0
	#14	11	0
AWMF (http://www.awmf.org)	#10	8	0
	#11	8	0
	#12	30	0
	#13	0	0
	#14	2	0

a: Nur die ersten 50 Treffer wurden manuell gesichtet.

b: Unter Anwendung der Expertensuche und der Datenbankauswahl über das Fachgebiet Humanmedizin mit dem Filter Erscheinungsjahr 2006 bis 2012 und dem Filter Sprache „Deutsch“ und unter Ausschluss der Datenbanken Medline und des Deutschen Ärzteblatts, da in diesen Datenbanken jeweils separat gesucht wurde, und Sortierung der Suchergebnisse nach absteigendem Erscheinungsjahr.

c: Das Suchfeld auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie hat nur insgesamt 20 Buchstaben akzeptiert. Eine Trunkierung der zunächst vorgesehenen Suchbegriffe durch * oder § war nicht möglich. Aus diesem Grund wurde jeweils nur nach „pseudomembranös“, „Clostridium“, „assozierte Diarrhö“ und „assozierte Diarrhoe“ und nicht jeweils nach „pseudomembranöse Kolitis“, „pseudomembranöse Colitis“, „Clostridium difficile“, „Antibiotika-assozierte Diarrhö“ und „Antibiotika-assozierte Diarrhoe“ gesucht.

d: Die Suchergebnisse wurden zunächst nach absteigendem Datum sortiert. Anschließend wurden nur die ersten 382 Treffer manuell gesichtet, da alle nachfolgenden Suchergebnisse vor dem Jahr 2006 publiziert wurden und somit ein Ausschlusskriterium vorgelegen hat.

e: Summe aus der Suche in der Stichwortliste und dem Volltext.

f: Bei der Suche in der Stichwortliste gab es für den Suchbegriff pseudomembranöse Kolitis keinen und für den alternativen Suchbegriff Kolitis, pseudomembranöse zehn Treffer, so dass hier auf den alternativen Suchbegriff zurückgegriffen wurde.

Durch die Suche in verschiedenen Datenbanken kam es zu Duplikaten. Das Aussortieren von Duplikaten wurde manuell durchgeführt. Nach Durchsicht der Titel bzw. Abstracts (sofern ein Abstract vorlag) wurden die Referenzen mit fehlender Relevanz ausgeschlossen. Auf dieser Grundlage wurden die potenziell relevanten Publikationen im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Dokumente gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen und geprüft, ob sie zur Erstellung des Kapitels 3.2.2 herangezogen werden können. Zudem wurde in den Referenzlisten der gesichteten Artikel nach weiteren aufschlussreichen Publikationen gesucht. Dabei fanden sich auch relevante Dokumente, welche vor dem Jahr 2006 veröffentlicht wurden. Diese wurden aufgrund ihrer Bedeutung ebenfalls bei der Erstellung des Kapitels 3.2.2 mitberücksichtigt, wobei diese in der obigen Tabelle 3-12 nicht aufgeführt sind.

Schlussendlich wurden aus den Suchergebnissen auf den Seiten und Datenbanken des Robert Koch-Instituts (RKI) drei und aus den Suchresultaten auf den Datenbanken des Deutschen Ärzteblatts, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und des Arzneimittelbriefs jeweils eine Publikation verwendet.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Ackermann, G., 2004. Clostridium difficile - Aktueller Stand; Teil I: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Immunologie und Prophylaxe. *Mikrobiologe*. Jahrgang 14, 123-130.
2. Al-Nassir, W.N.; Sethi, A.K.; Li, Y.; Pultz, M.J.; Riggs, M.M.; Donskey, C.J., 2008. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 52, (7), 2403-2406.
3. Al, S.N.; Brazier, J.S., 1996. The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. *J.Med.Microbiol.*, 45, (2), 133-137.
4. Arlington Medical Resources INC., 2009. Clostridium difficile, Decision Resources. *Hosp.Anti-Infect.Ins.Ser.* 1-158.
5. Babakhani, F. K.; Shangle, S.; Robert, N.; Sears, P.; Shue, Y. K., 2004. Resistance development, cross-resistance, and synergy studies of OPT-80. *ICAAC*, 30. Oktober - 02. November 2004, Washington DC, USA, Poster E-2047.
6. Barbut, F.; Decre, D.; Lalande, V.; Burghoffer, B.; Noussair, L.; Gigandon, A. et al., 2005. Clinical features of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to binary toxin

- (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J.Med.Microbiol.*, 54, (Pt 2), 181-185.
7. Bartlett, J.G., 2002. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N.Engl.J.Med.*, 346, (5), 334-339.
 8. Bauer, M.P.; Kuijper, E.J.; van Dissel, J.T., 2009. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin.Microbiol.Infect.*, 15, (12), 1067-1079.
 9. Bauer, M.P.; Notermans, D.W.; van Benthem, B.H.; Brazier, J.S.; Wilcox, M.H.; Rupnik, M. et al., 2011. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 377, (9759), 63-73.
 10. Bouza, E.; Dryden, M.; Mohammed, R.; Peppe, J.; Chasan-Taber, S.; Donovan, J. et al., 2008. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Clin.Microbiol.Infect.*, 14, 103-104.
 11. Brazier, J.S., 2008. *Clostridium difficile*: from obscurity to superbug. *Br.J.Biomed.Sci.*, 65, (1), 39-44.
 12. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). 15-9-2011. 6. Sitzung der Kommission Biologische Gefahren. URL: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/6-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-biologische-gefahren.pdf> [Zugriff: 10.08.2012]
 13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2011 April. DART. Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Sonstiges/Bericht_DART_Deutsche_Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf [Zugriff: 08.08.2012]
 14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 23-4-2012. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2011. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder__Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2011.pdf [Zugriff: 27.11.2012]
 15. Carter, J., 2009. Deaths involving *Clostridium difficile*: England and Wales, 2008. *Health Stat.Q.*, (43), 43-47.
 16. Cheng, A.C.; Ferguson, J.K.; Richards, M.J.; Robson, J.M.; Gilbert, G.L.; McGregor, A. et al., 2011. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Med.J.Aust.*, 194, (7), 353-358.
 17. Cohen, S.H.; Gerding, D.N.; Johnson, S.; Kelly, C.P.; Loo, V.G.; McDonald, L.C. et al., 2010. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update

by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect.Control Hosp.Epidemiol.*, 31, (5), 431-455.

18. Cornely, O.A.; Crook, D.W.; Esposito, R.; Poirier, A.; Somero, M.S.; Weiss, K. et al., 2012. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect.Dis.*, 12, (4), 281-289.
19. Der Arzneimittelbrief. 2011. Fidaxomicin, ein neues Antibiotikum, zur Behandlung der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö. 45.
20. Gerding, D.N., 1997. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? *Clin.Infect.Dis.*, 25 Suppl 2, 206-210.
21. Grunewald, T.; Kist, M.; Mutters, R.; Ruf, B.R.; Kern, W.V., 2010. [*Clostridium difficile* infection]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 135, (14), 699-703.
22. Hausmann, J.; Zeuzem, S.; Schroder, O., 2011. Fidaxomicin-the next step? A new narrow-spectrum macrocyclic antibiotic for the management of *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 141, (3), 1116-1118.
23. Health Protection Agency (HPA). 2008 Dezember. *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. URL: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1232006607827 [Zugriff: 09.01.2011]
24. IMS Health. 2011a. DPM[®]. Der Pharmazeutische Markt Deutschland. Statistik über Human-Arzneimiteleinkäufe öffentlicher Apotheken.
25. IMS Health. 2011b Dezember. IMS[®] Disease Analyzer. Market Assessment zu *Clostridium difficile* beim HAPI.
26. IMS Health. 22-11-2012a. IMS-Datenbank. Umsatz / Absatz Vancomycin Enterocaps[®]; MAT/10/2012 = 12-Monatswert für den Zeitraum Nov. 2011 - Okt. 2012.
27. IMS Health. 2012b. Market Assessment zu *Clostridium difficile* bei HAPI (Hausarzt-tätigen Allgemeinmediziner, Praktikern und Internisten).
28. IMS Health. 2012c. Produktinformation IMS VIP[®] - Verschreibungsindex für Pharmazeutika - und IMS Dataview[®] medical.
29. IMS Health. 23-11-2012d. VIP[®]. Verordnungsindex für Pharmazeutika. Metronidazol.
30. IMS Health. 22-11-2012e. VIP[®]. Verordnungsindex für Pharmazeutika. Vancomycin.
31. Kern, W.-V., 2010. Was gibt es Neues in den neuen Leitlinien zur *Clostridium difficile*-Infektion. *Krankenhaushygiene*.

32. Kleinkauf, N.; Weiss, B.; Jansen, A.; Eckmanns, T.; Bornhofen, B.; Kuehnen, E. et al., 2007. Confirmed cases and report of clusters of severe infections due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Germany. *Euro.Surveill.*, 12, (11), E071115.
33. Kuijper, E.J.; Coignard, B.; Tull, P., 2006. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin.Microbiol.Infect.*, 12 Suppl 6, 2-18.
34. Kyne, L.; Warny, M.; Qamar, A.; Kelly, C.P., 2001. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*, 357, (9251), 189-193.
35. Layer, P. & Rosien, U., 2008. Infektiöse Darmerkrankungen. Praktische Gastroenterologie. 3. Auflage, 360-365.
36. Lode, H.M.; Stahlmann, R., 2012. [Antibiotics - quo vadit?]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 137, (24), 1314-1316.
37. Louie, T.J.; Miller, M.A.; Mullane, K.M.; Weiss, K.; Lentnek, A.; Golan, Y. et al., 2011. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N.Engl.J.Med.*, 364, (5), 422-431.
38. Lowy, I.; Molrine, D.C.; Leav, B.A.; Blair, B.M.; Baxter, R.; Gerding, D.N. et al., 2010. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N.Engl.J.Med.*, 362, (3), 197-205.
39. McFarland, L.V.; Mulligan, M.E.; Kwok, R.Y.; Stamm, W.E., 1989. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N.Engl.J.Med.*, 320, (4), 204-210.
40. McFarland, L.V.; Surawicz, C.M.; Greenberg, R.N.; Fekety, R.; Elmer, G.W.; Moyer, K.A. et al., 1994. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*, 271, (24), 1913-1918.
41. McFarland, L.V.; Elmer, G.W.; Surawicz, C.M., 2002. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am.J.Gastroenterol.*, 97, (7), 1769-1775.
42. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). 2008. CDAD-KISS Referenzdaten für 2007.
43. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). 2010. CDAD-KISS Referenzdaten für 2009.
44. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). 2012a Januar. CDAD-KISS: Surveillance-Protokoll. *Clostridium difficile* assoziierte

- Diarrhö in Krankenhäusern. URL: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdad-kiss/> [Zugriff: 20.08.2012]
45. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). 23-4-2012b. Modul CDAD-KISS Referenzdaten. Berechnungszeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2011. URL: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/CDAD_Referenzdaten_2011_extern.pdf [Zugriff: 14.08.2012]
46. Newsletter Deutsches Ärzteblatt. 26-6-2006. Springende Gene machen Clostridium difficile resistent - Genom entschlüsselt. *Dtsch.Ärztebl.*, URL: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/24700> [Zugriff: 13.08.2012]
47. Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA). 2008. Merkblatt Clostridium difficile.
48. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES). 2007 Dezember. Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile. URL: http://www.ages.at/uploads/media/Clostridium_difficile_04.pdf [Zugriff: 18.10.2011]
49. Pelaez, T.; Alcalá, L.; Alonso, R.; Rodríguez-Creixems, M.; García-Lechuz, J.M.; Bouza, E., 2002. Reassessment of Clostridium difficile susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46, (6), 1647-1650.
50. Plöbner, P., 2007. Nachweis von Ribotyp 027 in Deutschland - Clostridium difficile im Überblick - Hygienemaßnahmen. *Hyg.Med.*, 32, (10).
51. Poutanen, S.M.; Simor, A.E., 2004. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ.*, 171, (1), 51-58.
52. Renz-Polster, H. & Krautzig, S., 2008. Infektionskrankheiten. Basislehrbuch Innere Medizin. 4. Auflage, 1198-1199.
53. Robert Koch-Institut (RKI). 9-11-2007. Flussdiagramm zur Meldung von schwer verlaufenden, Clostridium difficile-assoziierten Durchfallerkrankungen (CDAD) gemäß § 6 Abs. 1, Nr. 5a Infektionsschutzgesetz (IfSG).
54. Robert Koch-Institut (RKI). 11-4-2008a. Epidemiologisches Bulletin: *Clostridium difficile*: Zum Stand der Meldungen schwer verlaufender Infektionen in Deutschland. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Zunehmende Inzidenz in Deutschland. Nr. 15, 117-122.
55. Robert Koch-Institut (RKI). 12-12-2008b. Epidemiologisches Bulletin: Schwer verlaufende *Clostridium-difficile*-assoziierte Durchfallerkrankungen. Todesbescheinigungen ergeben Hinweise auf unzureichendes Meldeverhalten. Nr. 50, 447-448.

56. Robert Koch-Institut (RKI). 15-6-2009. Epidemiologisches Bulletin: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte. Nr. 24, 233-242.
57. Robert Koch-Institut (RKI). 15-3-2010a. Epidemiologisches Bulletin: Clostridium-difficile-Infektionen: Übermittlungen gemäß IfSG von 01/2008 bis 12/2009. Nr. 10, 87-92.
58. Robert Koch-Institut (RKI). 8-11-2010b. Epidemiologisches Bulletin: Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009. Situationsbericht zur Verbreitung und Resistenzentwicklung. Nr. 44, 427-436.
59. Robert Koch-Institut (RKI). 4-4-2011a. Epidemiologisches Bulletin: DART - gemeinsam Antibiotikaresistenzen verhüten und bekämpfen. Nr. 13, 97-104. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/13_11.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 13.08.2012]
60. Robert Koch-Institut (RKI). 7-11-2011b. Epidemiologisches Bulletin: Priorisierung übertragbarer Infektionserreger unter dem Aspekt der Surveillance und epidemiologischen Forschung. Ergebnisse eines standardisierten Vorgehens in Deutschland 2011. Nr. 44, 397-404.
61. Robert Koch-Institut (RKI). 10-10-2011c. Epidemiologisches Bulletin: Zum Vorkommen von *Clostridium difficile* in zwei Regionen Niedersachsens. Nr. 40, 363-366.
62. Robert Koch-Institut (RKI). 7-2-2011d. Epidemiologisches Bulletin: Zur Entwicklung nosokomialer Infektionen im Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS). Nr. 5, 35-37.
63. Robert Koch-Institut (RKI). 2-7-2012. Epidemiologisches Bulletin: Deutsche Daten im Rahmen der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung. Nr. 26, 239-240.
64. Schneider, Th.; Eckmanns, T.; Ignatius, R.; Weist, K.; Liesenfeld, O., 2007. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö: Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. *Dtsch.Ärztebl.*, 104, (22), A 1588-A 1594.
65. Sebahia, M.; Wren, B.W.; Mullany, P.; Fairweather, N.F.; Minton, N.; Stabler, R. et al., 2006. The multidrug-resistant human pathogen *Clostridium difficile* has a highly mobile, mosaic genome. *Nat.Genet.*, 38, (7), 779-786.
66. Siegmund-Schultze, N., 2011. Therapie der Clostridium-difficile-Infektion. Weniger Rückfälle durch Schmalspektrum-Makrolid. *Dtsch.Ärztebl.*, Jahrgang 108, Heft 9, 456.
67. Statistisches Bundesamt. 2012a. Bevölkerung 2011. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html> [Zugriff: 17.08.2012]

68. Statistisches Bundesamt. 2012b. DRG-Statistik 2010 - Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Hauptdiagnose A04.7 nach Altersgruppen, Geschlecht und Bundesländer (Behandlungsland).
69. Statistisches Bundesamt. 2012c. DRG-Statistik 2010 - Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Nebendiagnose 2010 - A04.7 - Enterokolitis durch *Clostridium difficile*.
70. Statistisches Bundesamt. 2012d. Krankenhäuser. Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/KrankenhaeuserJahre.html> [Zugriff: 17.08.2012]
71. Treichel, U. 2011 Januar. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), Antibiotikaassoziierte Diarrhö (AAD) oder pseudomembranöse Kolitis - Was tun? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), 38[1] URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Archiv/20111.pdf> [Zugriff: 20.06.2012]
72. Vetter, C., 2011. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Starke Zunahme der Inzidenz. *Dtsch. Ärztebl.*, 23, 1338.
73. Vonberg, R.P.; Schwab, F.; Gastmeier, P., 2007. Clostridium difficile in discharged inpatients, Germany. *Emerg. Infect. Dis.*, 13, (1), 179-180.
74. Vonberg, R.P.; Reichardt, C.; Behnke, M.; Schwab, F.; Zindler, S.; Gastmeier, P., 2008. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. *J. Hosp. Infect.*, 70, (1), 15-20.
75. Zar, F.A.; Bakkanagari, S.R.; Moorthi, K.M.; Davis, M.B., 2007. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin. Infect. Dis.*, 45, (3), 302-307.
76. Zilberberg, M.D.; Shorr, A.F.; Kollef, M.H., 2008. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg. Infect. Dis.*, 14, (6), 929-931.

3.3 Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Fidaxomicin 200 mg Filmtabletten (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i>-assozierten Diarrhö (Zielpopulation)	kontinuierlich, 2 x täglich	1,2	10 Tage
Fidaxomicin 200 mg Filmtabletten (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i>-assozierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	kontinuierlich, 2 x täglich	1,2	10 Tage
Vancomycin 250 mg Hartkapseln (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i>-assozierten Diarrhö (Zielpopulation)	kontinuierlich, 2 bis 4 x täglich	1,4	7 bis 10 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der *Summary of Product Characteristics* (SmPC) wird für Fidaxomicin (Dificlir®) eine kontinuierliche Behandlungsdauer von 10 Tagen empfohlen, während für Vancomycin laut der aktuellen Fachinformation zu Vancomycin Enterocaps® von November 2011 eine kontinuierliche Medikamenteneinnahme über eine Therapiedauer von 7 bis 10 Tagen zur

Behandlung einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö und Enterokolitis vorgesehen ist. (European Medicines Agency 2011a; Riemsler Arzneimittel AG 2011)

Die Angaben zur Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr wurden aus den gepoolten Daten des mITT-Analysesets der beiden Zulassungsstudien 101.1.C.003 und 101.1.C.004 abgeleitet. (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b) Demnach hatten im Fidaxomicin-Therapiearm 67 (14,1 %) von 474 Patienten und im Vancomycin-Therapiearm 127 (26,0 %) von 488 Patienten nach Erstbehandlung einen Rückfall erlitten. Für die Patientensubgruppe, die innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt schon einmal an einer CDI erkrankt war, ergab sich für die Fidaxomicin-Gruppe eine Rückfallrate von 20,2 % (16 von 79 Studienpatienten) und für die Vancomycin-Gruppe eine Rückfallrate von 32,5 % (26 von 80 Patienten). (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b) Da nur Studiendaten bis zum zweiten Rückfall verfügbar waren, wird angenommen, dass sich die Rückfallrate ab dem zweiten Rückfall nicht weiter verändert. Unter der Annahme, dass die Patienten mit einer rekurrenten CDI erneut behandelt werden müssen und auch hier wieder die Gefahr für einen erneuten Rückfall mit erneuter CDI-Therapie besteht, ergeben sich nach dem Aufsummieren der wahrscheinlich notwendigen CDI-Behandlungen für Fidaxomicin ca. 1,2 Behandlungen und für Vancomycin aufgrund der höheren Rückfallraten ca. 1,4 Behandlungen pro Patient pro Jahr. (Astellas Pharma GmbH 2012a)

Die Ableitung der Anzahl an Behandlungen pro Jahr wird in den beiden nachfolgenden Tabellen erläutert.

Tabelle 3-14: Anzahl an Rückfällen und Behandlungen pro Jahr für Vancomycin – Schätzung anhand der Zulassungsstudien zu Fidaxomicin (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)

	Rückfall- raten	Bedingte Rückfallraten	Anzahl Behandlungen pro Jahr und Patient
Erstbehandlung	100 %	100 %	1
1. Rückfall nach Erstbehandlung	26,0 %	26,0 %	0,260
2. Rückfall	32,5 %	8,5 %	0,085
3. Rückfall	32,5 %	2,7 %	0,027
4. Rückfall	32,5 %	0,9 %	0,009
5. Rückfall	32,5 %	0,3 %	0,003
6. Rückfall	32,5 %	~ 0 %	~ 0
Gesamtanzahl an Behandlungen pro Jahr und Patient mit Vancomycin			1,384 = ~ 1,4

Tabelle 3-15: Anzahl an Rückfällen und Behandlungen pro Jahr für Fidaxomicin – Schätzung anhand der Zulassungsstudien zu Fidaxomicin (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)

	Rückfallraten	Bedingte Rückfallraten	Anzahl Behandlungen pro Jahr und Patient
Erstbehandlung	100 %	100 %	1
1. Rückfall nach Erstbehandlung	14,1 %	14,1 %	0,141
2. Rückfall	20,2 %	2,8 %	0,028
3. Rückfall	20,2 %	0,6 %	0,006
4. Rückfall	20,2 %	0,1 %	0,001
5. Rückfall	20,2 %	~ 0 %	~ 0
6. Rückfall	20,2 %	~ 0 %	~ 0
Gesamtanzahl an Behandlungen pro Jahr und Patient mit Fidaxomicin	1,176 = ~ 1,2		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fidaxomicin	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	12
Fidaxomicin	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	12
Vancomycin	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	9,8 bis 14

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fidaxomicin	2 x täglich 200 mg x 12 Tage = 4.800 mg
Vancomycin	2 x täglich 250 mg x 9,8 Tage = 4.900 mg bis 4 x täglich 500 mg x 9,8 Tage = 19.600 mg
Vancomycin	2 x täglich 250 mg x 14 Tage = 7.000 mg bis 4 x täglich 500 mg x 14 Tage = 28.000 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zu Fidaxomicin aus Deutschland noch keine Informationen bezüglich einer DDD vor. Daher wurde auf die DDD nach WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC) 2012) sowie die Dosierempfehlung gemäß den Angaben im SmPC (European Medicines Agency 2011a) zurückgegriffen.

Für Vancomycin wurde im aktuellen GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) eine DDD von 2,0 g angegeben. (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2012) Da diese jedoch in der aktuellen Fachinformation zu Vancomycin Enterocaps® als Tageshöchstdosis angegeben wird und gemäß dieser Fachinformation eine Tagesdosis von 500 mg bis 2.000 mg zur Behandlung einer *Clostridium-difficile*-Infektion und Enterokolitis angewendet werden soll, wurde in Tabelle 3-17 der Jahresdurchschnittsverbrauch von Vancomycin pro Patient auf Basis der in der Fachinformation angegebenen täglichen Dosierungsspanne berechnet.

Innerhalb dieser Dosierungsspanne liegt auch die in der ESCMID-Leitlinie empfohlene Dosierung von 4 x 125 mg pro Tag. (Bauer 2009) In einer randomisierten Studie von Fekety *et al.* konnte bei insgesamt 46 hospitalisierten Patienten mit einer diagnostizierten CDI gezeigt werden, dass es hinsichtlich des Therapieansprechens keine signifikanten Unterschiede zwischen den eingesetzten Tagesdosen von 500 mg oder 2.000 mg über eine Behandlungsdauer von insgesamt 10 Tagen gibt. (Fekety 1989)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fidaxomicin (Difclir®) 200 mg Filmtabletten	20 Filmtabletten ^{a, b} : 2.189,84 €	1.909,69 €
Vancomycin (Vancomycin Enterocaps®) 250 mg Hartkapseln	10 Hartkapseln: 158,34 € ^b	137,92 € ^d
Vancomycin (Vancomycin Enterocaps®) 250 mg Hartkapseln	30 Hartkapseln: 424,60 € ^b	370,48 €
a: Ausgehend von einem Herstellerabgabepreis in Höhe von 1.740,00 € b: Kosten inklusive der ab 01.01.2013 geltenden Erhöhung des Apothekenfixzuschlags um 0,25 € nach Arzneimittelpreisverordnung (AM-PreisV) c: Kosten nach Subtraktion des Herstellerrabatts von 278,40 € und des Apothekenrabatts von 1,75 € d: Kosten nach Subtraktion des Herstellerrabatts von 18,67 € und des Apothekenrabatts von 1,75 € e: Kosten nach Subtraktion des Herstellerrabatts von 52,37 € und des Apothekenrabatts von 1,75 €		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Preis für Fidaxomicin (Dificlir[®]) entstammt der Anmeldung des Produktes bei der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten), welche Voraussetzung für die Aufnahme in die Lauer-Taxe ist und am 14. Dezember 2012 vorgenommen wurde.

Für Vancomycin in Kapselform stand gemäß den aktuellen Angaben in den jeweiligen Fachinformationen für die Behandlung einer *Clostridium-difficile*-assozierten Diarrhö und Enterokolitis nur das Vergleichspräparat Vancomycin Enterocaps[®] zur Verfügung (Riemser Arzneimittel AG 2011, Fatol Arzneimittel GmbH – keine Fachinformation verfügbar). Das ansonsten einzige Vancomycinprodukt in Kapselform - Vancomycin Eberth[®] - ist nur für die Behandlung der antibiotikabedingten pseudomembranösen Enterokolitis durch z. B. *Clostridium difficile* zugelassen. (Dr.Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH 2011)

Eine pseudomembranöse Enterokolitis tritt jedoch nur bei ca. 10 % aller CDI-Fälle auf. (Arvand 2010; Zar 2007) Zudem ist die ambulante Behandlung einer pseudomembranösen Enterokolitis sehr unwahrscheinlich.

Die Angaben zu Vancomycin Enterocaps[®] (Fatol Arzneimittel AG) stammen aus der WEBAPO[®] Lauer-Taxe (LAUER-FISCHER GmbH 2012) (Stand: 07.01.2013) Die Angaben wurden entsprechend der ab 01.01.2013 geltenden Erhöhung des Apothekenfixzuschlags um 0,25 € nach Arzneimittelpreisverordnung (AM-PreisV) von derzeit 8,10 € auf 8,35 € korrigiert. Zudem wurde der Apothekenabgabepreis für jede Packung um den in 2013 gültigen Pflichttrabatt der Apotheke in Höhe von 1,75 € sowie um den ausgewiesenen Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers reduziert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fidaxomicin	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	Keine	Keine	Keine
Fidaxomicin	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	Keine	Keine	Keine
Vancomycin	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Angaben in der SmPC für Fidaxomicin (Dificlir®) und der Fachinformation für Vancomycin sind im Rahmen der jeweiligen Behandlung keine weiteren medizinischen Inanspruchnahmen notwendig, welche zusätzlich zur medikamentösen Behandlung durchgeführt werden müssten. Somit fallen weder beim zu bewertenden Arzneimittel noch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. (European Medicines Agency 2011b; Riemsler Arzneimittel AG 2011)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, entfällt die entsprechende Kostenberechnung.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Fidaxomicin	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	Keine	Keine	Keine
Fidaxomicin	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	Keine	Keine	Keine
Vancomycin	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	Keine	Keine	Keine

Da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, entfällt die entsprechende Kostenberechnung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Fidaxomicin (Dificlir [®]) 200 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium- difficile</i> - assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	2.291,63 € (= 12 Behandlungstage/Jahr x 190,97 €Tagestherapiekosten)	32.609.866 € ^b
Fidaxomicin (Dificlir [®]) 200 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit einer schweren <i>Clostridium- difficile</i> - assoziierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	2.291,63 € (= 12 Behandlungstage/Jahr x 190,97 €Tagestherapiekosten)	8.348.401 €
Fidaxomicin (Dificlir [®]) 200 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit einer rekurrenten <i>Clostridium- difficile</i> - assoziierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	2.291,63 € (= 12 Behandlungstage/Jahr x 190,97 €Tagestherapiekosten)	5.694.696 € ^d
Fidaxomicin (Dificlir [®]) 200 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit einer schweren und / oder rekurrenten <i>Clostridium- difficile</i> - assoziierten Diarrhö (Population mit Zusatznutzen)	2.291,63 € (= 12 Behandlungstage/Jahr x 190,97 €Tagestherapiekosten)	11.930.215 €
Vancomycin (Vancomycin Enterocaps [®]) 250 mg Hartkapseln	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium- difficile</i> - assoziierten Diarrhö (Zielpopulation)	242,05 € (= 9,8 Behandlungstage/Jahr x 24,70 €Tagestherapiekosten bei einer Gesamttagesdosis von 500 mg) bis 1.383,13 € (= 14 Behandlungstage/Jahr x 98,80 €Tagestherapiekosten bei einer Gesamttagesdosis von 2.000 mg)	3.444.346 €bis 19.681.980 € ^b

- a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
- b: Ausgehend von einer jährlichen Patientenzahl von insgesamt 14.230 erwachsenen GKV-Patienten mit einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö.
- c: Ausgehend von einer jährlichen Patientenzahl von insgesamt 3.643 erwachsenen GKV-Patienten mit einer schweren *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö.
- d: Ausgehend von einer jährlichen Patientenzahl von insgesamt 2.485 erwachsenen Patienten mit einer rekurrenten *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö.
- e: Ausgehend von einer jährlichen Patientenzahl von insgesamt 5.206 erwachsenen Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö.
- f: Für eine gesamte Behandlungsdauer von sieben bzw. zehn Tagen mit Vancomycin Enterocaps[®] wurde als günstigste Alternative die Packungsgröße von 30 Hartkapseln zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-18).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile lassen sich im vorliegenden Fall nicht sinnvoll abschätzen. Gemäß den in den Kapiteln 3.2.2 und 3.2.3 beschriebenen Daten aus der aktuellen Erhebung von IMS Health (IMS Health 2011; IMS Health 2012c), wurde bei 27.800 Patienten die Diagnose einer Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7) im 12-monatigen Zeitraum von September 2010 bis August 2011 im ambulanten Bereich gestellt. Davon fallen 5.206 GKV-versicherte Patienten unter die Population mit Zusatznutzen.

Die Astellas Pharma GmbH wird Fidaxomicin im ambulanten Bereich nicht bewerben und geht deshalb dort von einer sehr geringen Anwendung aus. Der tatsächliche Einsatz von Fidaxomicin wird sich erst in den nächsten zwei bis vier Jahren im Rahmen von Abrechnungsdaten beschreiben lassen.

Die Verordnungszahlen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin Enterocaps[®] im ambulanten Bereich lassen vermuten, dass der Anteil nicht leitliniengerecht behandelter Patienten hoch ist. Die Fallzahl für den ambulanten Bereich dürfte deshalb überschätzt sein.

Innerhalb der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen sind durch Kontraindikationen und Therapieabbrüche keine Einflüsse auf die Größe des zu behandelnden Patientenkollektivs zu erwarten. Patientenpräferenzen wurden nicht erhoben.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-23: Änderung der Jahrestherapiekosten auf Grundlage der erwarteten Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Fidaxomicin (Dificlir [®]) 200 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	2.291,63 € (= 12 Behandlungstage/Jahr x 190,97 €Tagestherapiekosten)	< 11.930.215 € ^b
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Ausgehend von einer jährlichen Patientenzahl von insgesamt 5.206 erwachsenen Patienten mit einer schweren und / oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i>-assoziierten Diarrhö.</p>			

Der Schwerpunkt des Einsatzes von Fidaxomicin wird im Krankenhaus liegen. Selbst aus Sicht eines Krankenhauses ist Fidaxomicin ein kostenneutrales Produkt, wie folgendes Kostenmodell im Vergleich zu einer Vancomycintherapie zeigt. (Astellas Pharma GmbH 2012b)

Krankenhaus-Kostenmodell

Annahmen:

- Für Patienten, die bisher mit Vancomycin behandelt wurden, kommt auch eine Therapie mit Fidaxomicin (Dificlir[®]) in Betracht.
- Dosierungen: Vancomycin 4 x täglich 125 mg oral - verabreicht als aufgelöste Trockensubstanz (im Krankenhaus ist die Trockensubstanz die bevorzugte Darreichungsform) - für 10 Tage oder Fidaxomicin 2 x täglich 200 mg oral für 10 Tage

- Bei Patienten, die zur Erstbehandlung ins Krankenhaus kommen, ist das Rückfallrisiko unbekannt (keine validen Prädiktoren für Rückfälle).
- Der Zusatznutzen von Fidaxomicin besteht in der im Vergleich zu Vancomycin deutlich geringeren Rückfallrate.
- Alle Patienten mit CDI sollten in Einzelunterbringung in einem Zimmer mit eigener Nasszelle (Isolationsstation) untergebracht werden.
- Vancomycin und Fidaxomicin unterscheiden sich nicht hinsichtlich Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen oder anderen Ressourcen-relevanten Parametern. Da es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen gibt und somit auch die ökonomischen Ergebnisse unbeeinflusst bleiben, werden diese nicht weiter in der Betrachtung berücksichtigt.

Kosten:**Medikation:**

Tabelle 3-24: Preise pro Therapiezyklus gemäß WEBAPO[®] Lauer-Taxe (LAUER-FISCHER GmbH 2012) (Stand: 10.09.2012) oder IMS - Der Deutsche Krankenhausmarkt - DKM[®] (IMS Health 2012a; IMS Health 2012b)

Wirkstoff	Produkt	Packung	Klinik-einkaufs-preis	Tages-dosis	Behand-lungs-dauer	Tages-therapie-kosten	Therapie-zyklus (10 Tage)
Fidaxomicin	Difclir [®]	20 x 200 mg	1.500,00 €	400 mg	10 Tage	150,00 €	1.500,00 €
Vancomycin	Vancomycin Ratiopharm Trocken-substanz 1000mg ^a	1 x 1 Stück	21,39 € 4,28 € ^b	500 mg	10 Tage	10,70 € 2,14 € ^b	107,00 € 21,40 € ^b

a: Günstigstes Produkt
b: Listenpreis minus durchschnittlich gewährter Rabatte (IMS Health 2012a; IMS Health 2012b)

Kosten für einen Krankenhausaufenthalt auf:

- Intensivstation: 1.000,00 €/Tag
- Isolationsstation: 600,00 €/Tag
- Normalstation: 400,00 €/Tag

(Quelle: Kostenschätzung eines mittelgroßen deutschen Universitätsklinikums, persönliche Mitteilung)

Tabelle 3-25: Kosten der Krankenhaustage pro Aufenthalt und Patient

Therapie	Art der Unterbringung	Anzahl Krankenhaustage/ Aufenthalt	Kosten pro Krankenhaustag	Kosten nach Art der Unterbringung/ Aufenthalt	Gesamtkosten Krankenhaustage/ Aufenthalt
Fidaxomicin	Normalstation	0	400,00 €	0 €	7.260,00 €
	Isolationsstation	12,1 ^a	600,00 €	7.260,00 €	
	Intensivstation	0	1.000,00 €	0 €	
Vancomycin	Normalstation	0	400,00 €	0 €	7.260,00 €
	Isolationsstation	12,1 ^a	600,00 €	7.260,00 €	
	Intensivstation	0	1.000,00 €	0 €	

a: Mittlere Verweildauer des DRG G48A (Erläuterung im Folgenden)

Tabelle 3-26: Gesamtkosten pro Patient und Krankenhausaufenthalt

Therapie	Gesamtkosten Medikation/ Aufenthalt	Gesamtkosten Krankenhaustage/ Aufenthalt	Gesamtkosten/ Aufenthalt
Fidaxomicin	1.500,00 €	7.260,00 €	8.760,00 €
Vancomycin	21,40 €	7.260,00 €	7.281,40 €

Erlöse:

Basis für die Erlösbetrachtung ist das DRG G48A, das die Diagnose A04.7 (CDI) enthält: G48A (Koloskopie mit äußerst schweren oder schweren CC, komplizierendem Eingriff oder Alter < 15 Jahre, mit schwerer Darminfektion oder bei Zustand nach Organtransplantation): Mittlere Verweildauer 12,1 Tage, Obere Grenzverweildauer 24 Tage

Ca. 55 % aller in diesem DRG eingruppierten Fälle weisen *Clostridium-difficile*-Infektionen als Hauptdiagnose auf und ca. 25 % aller in diesem DRG eingruppierten Fälle *Clostridium-difficile*-Infektionen als Nebendiagnose (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) 2012)

„A“ spiegelt den höchsten Schweregrad, d. h. schwere Krankheitsverläufe (Zielpopulation für Vancomycin und Fidaxomicin), wider

Im Jahr 2010 ist bei 3.275 Patienten CDI als Hauptdiagnose und bei 1.058 Patienten als Nebendiagnose hinsichtlich des DRG G48A kodiert worden (Statistisches Bundesamt 2012)

Die Bewertungsrelation von G48A beträgt 1,420 und der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2012 liegt bei 2.991,53 € sodass sich eine **Vergütung für das DRG von 4.247,97 €** ergibt. (GKV-Spitzenverband 2011; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) 2011)

Eine erneute DRG-Kodierung im Falle eines Rückfalls hängt davon ab, ob der Patient noch im Krankenhaus oder erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus den Rückfall erleidet.

Bei Rückfall im Krankenhaus:

Hier wird A04.7 - sei es als Haupt- oder Nebendiagnose - nur einmal kodiert. Verweilt der Patient allerdings länger als die obere Grenzverweildauer (OGVD) im Krankenhaus (bei G48A 24 Tage; 25. Tag ist der erste Tag mit Zuschlag in Höhe von 221,38 €), gibt es für jeden Tag einen (festen) Aufschlag als Langlieger.

Bei Rückfall nach Entlassung aus dem Krankenhaus:

Eine Kodierung als zwei verschiedene Fälle und somit die Auslösung einer neuen DRG erfolgt, wenn

- bei gleicher Hauptdiagnose der Patient nicht innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahmedatum wieder ins Krankenhaus kommt.
- der Patient nicht unterhalb der oberen Grenzverweildauer als Komplikation wiederkommt.

Tabelle 3-27: Gesamtkosten pro Patient und Krankenhausaufenthalt abzüglich der Erlöse

Therapie	Gesamtkosten Medikation/ Aufenthalt	Gesamtkosten Krankenhaustage/ Aufenthalt	Gesamtkosten/ Aufenthalt	Erlös DRG G48A	Nettoerlös
Fidaxomicin	1.500,00 €	7.260,00 €	8.760,00 €	4.247,97 €	-4.512,03 €
Vancomycin	21,40 €	7.260,00 €	7.281,40 €	4.247,97 €	-3.033,43 €

Rückfallraten:

Die Rückfallraten können anhand der verfügbaren Studiendaten (Zulassungsstudien Fidaxomicin vs. Vancomycin) geschätzt werden. (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)

Tabelle 3-28: Rückfallraten für Vancomycin und Fidaxomicin anhand der verfügbaren Studiendaten aus den Zulassungsstudien (Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010a; Optimer Pharmaceuticals Inc. 2010b)

	Vancomycin	Fidaxomicin
Risiko eines Rückfalls nach Erstbehandlung (schwere Krankheitsverläufe)	26,7 %	14,3 %
Risiko eines 2. Rückfalls	32,5 %	20,2 %

Weitere Rückfälle sind möglich, doch kann deren Häufigkeit in Abhängigkeit der Therapie nicht anhand der verfügbaren Studiendaten geschätzt werden und werden daher nicht weiter betrachtet.

Nur Rückfälle, die mehr als 18 Tage nach Krankenhausentlassung auftreten (bei einer Verweildauer von 12 Tagen), lösen ein neues DRG aus. In dieser Betrachtung wird vereinfachend davon ausgegangen, dass unabhängig von der Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rückfalls immer ein neues DRG ausgelöst wird.

Tabelle 3-29: Rationale Therapieregime in Abhängigkeit der unternommenen Behandlungsversuche

	Szenario 1a	Szenario 2	Szenario 3
Erstbehandlung	Vancomycin	Vancomycin	Fidaxomicin
1. Rückfall	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin
2. Rückfall	Vancomycin	Vancomycin	Vancomycin
a:Heutiger Therapiestandard			

Tabelle 3-30: Anzahl Behandlungsfälle in Abhängigkeit von Therapieregime und Rezidivraten bei jeweils 100 erstbehandelten Patienten

	Szenario 1	Szenario 2	Szenario 3
Erstbehandlung	Vancomycin 100	Vancomycin 100	Fidaxomicin 100
1. Rückfall	Vancomycin 26,7	Fidaxomicin 26,7	Vancomycin 14,3
2. Rückfall	Vancomycin 8,7	Vancomycin 3,8 ^a	Vancomycin 3,8 ^b
Gesamtzahl Fälle	135,4	130,5	118,1
^a : $3,8 = 26,7 \times 0,143$			
^b : $3,8 = 14,3 \times 0,267$			

Kosten in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungsfälle:*Annahmen und Erläuterungen:*

- Jeweils 100 schwer erkrankte Patienten, deren Rückfallrisiko unbekannt ist, sind die Ausgangspopulation.
- Erst- und Folgebehandlungen mit Vancomycin oder Fidaxomicin werden einander gegenübergestellt.
- Es kann nur ein Zeitraum von 40 Tagen nach Behandlungsbeginn betrachtet werden, da nur dafür Daten vorliegen. D. h., der reale Krankheitsverlauf (mehr als zwei Rückfälle oder spätere Rückfälle) kann mit den verfügbaren Daten nicht modelliert werden.
- Erstbehandlung mit Vancomycin und Rückfallbehandlungen mit Vancomycin stellen die gegenwärtige Standardtherapie dar (Szenario 1).
- Es ist rational, Patienten, die unter Vancomycin einen Rückfall erleiden, mit Fidaxomicin zu behandeln, um die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Rückfalls zu senken (Szenario 2).
- Es ist rational, Patienten, die unter Fidaxomicin einen Rückfall erleiden, mit Vancomycin zu behandeln, da für die Behandlung weiterer Rückfälle mit Fidaxomicin derzeit noch keine Studiendaten vorliegen (Szenario 2 und 3).
- Alle Annahmen wurden sehr konservativ zu Ungunsten von Fidaxomicin getroffen. Insbesondere wurde nicht berücksichtigt, dass Rückfälle unter Fidaxomicin später auftreten als unter Vancomycin und somit die Wahrscheinlichkeit, erneut ein DRG auszulösen, unter Fidaxomicin höher ist.
- Das Modell berücksichtigt nur ökonomische Aspekte. Das durch die vermiedenen Rückfälle den Patienten ersparte Leid sowie das dadurch nicht quantifizierbar abgesenkte Mortalitätsrisiko spielen allerdings klinisch eine wichtige Rolle.

Tabelle 3-31: Kosten in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungsfälle

	Szenario 1	Szenario 2	Szenario 3
Erstbehandlung	Vancomycin 100 x 3.033,43 ^a € = 303.343,00 €	Vancomycin 100 x 3.033,43 ^a € = 303.343,00 €	Fidaxomicin 100 x 4.512,03 ^a € = 451.203,00 €
1. Rückfall	Vancomycin 26,7 x 7.281,40 ^b € = 194.413,38 €	Fidaxomicin 26,7 x 8.760,00 ^b = 233.892,00 €	Vancomycin 14,3 x €7.281,40 ^b = 104.124,02 €
2. Rückfall	Vancomycin 8,7 x 7.281,40 ^b € = 63.348,18 €	Vancomycin 3,8 x 7.281,40 ^b € = 27.669,32 €	Vancomycin 3,8 x 7.281,40 ^b € = 27.669,32 €
Gesamtnettokosten	561.104,56 €	564.904,32 €	582.996,34 €
a: Nettokosten (Gesamtkosten Aufenthalt - Erlös DRG)			
b: Gesamtkosten Aufenthalt			

Schlussfolgerungen:

- Wenn ein Krankenhaus alle CDI-Patienten zunächst mit Fidaxomicin behandelt und nur noch Patienten, die unter Fidaxomicintherapie einen Rückfall erleiden, mit Vancomycin weiterbehandelt, entstehen trotz des höheren Dificlir[®]-Preises nur geringe Mehrkosten (durchschnittlich ca. 220 € pro Patient) aufgrund der durch Fidaxomicin vermiedenen Rückfälle.
- Diese Mehrkosten werden mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die erneute Auslösung eines DRG bei den mit Fidaxomicin behandelten Patienten aufgrund der zeitlich später auftretenden Rückfälle überkompensiert.
- Dificlir[®] stellt somit selbst bei rein ökonomischer Betrachtungsweise eine kostengünstige Therapie von CDI dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage der Ausarbeitungen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 ist die aktuelle Fachinformation zu Vancomycin Enterocaps[®], die der Datenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIS) des DIMDI entnommen wurde, der SmPC zu Fidaxomicin (Dificlir[®]) (European Medicines Agency 2011a), der aktuelle GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) sowie die WHO-Angaben der WHO zu Fidaxomicin.

Zur Ableitung der Behandlungsdauer wurden aufgrund der divergierenden Rückfallraten die Werte aus den in Modul 4 dargestellten klinischen Studien zu Fidaxomicin herangezogen.

Weiterhin erfolgte ein Abgleich der Angaben und Annahmen mit ergänzender Literatur, wie z. B. der ESCMID-Leitlinie.

Der Preis für Fidaxomicin (Dificlir[®]) entstammt der Anmeldung des Produktes bei der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten), welche Voraussetzung für die Aufnahme in die Lauer-Taxe ist und am 14. Dezember 2012 vorgenommen wurde. Der Preis für Vancomycin Enterocaps[®] wurde der WEBAPO[®] Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2012) entnommen. (LAUER-FISCHER GmbH 2012)

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Arvand, M.; Hauri, A.M.; Zaiss, N.H.; Witte, W.; Bettge-Weller, G., 2010. [Epidemiology of severe *Clostridium difficile* infections in Hesse, Germany in 2008-2009]. *Dtsch.Med. Wochenschr.*, 135, (40), 1963-1967.
2. Astellas Pharma GmbH. 2012a. Anzahl an Rezidiven und Behandlungen pro Jahr.
3. Astellas Pharma GmbH. 2012b. Budget Impact - GKV. Behandlung von *Clostridium-difficile*-assoziierten Infektionen.
4. Bauer, M.P.; Kuijper, E.J.; van Dissel, J.T., 2009. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin.Microbiol.Infect.*, 15, (12), 1067-1079.
5. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH. 2011 Oktober. Fachinformation Vancomycin Eberth 250 mg Hartkapseln.
6. European Medicines Agency. 2011a December. Dificlir: EPAR summary for the public. EMA/806948/2011, EMEA/H/C/2087. London, UK.
7. European Medicines Agency. 2011b. Summary of Product Characteristics; Dificlir 200 mg Filmtabletten. URL: <http://www.ema.europa.eu> [Zugriff: 28.02.2012]
8. Fekety, R.; Silva, J.; Kauffman, C.; Buggy, B.; Deery, H.G., 1989. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am.J.Med.*, 86, (1), 15-19.

9. GKV-Spitzenverband. 22-9-2011. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2012. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/BBFW_2012.pdf [Zugriff: 22.11.2012]
10. IMS Health. 2011 Dezember. IMS[®] Disease Analyzer. Market Assessment zu *Clostridium difficile* beim HAPI.
11. IMS Health. 2012a September. GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]).
12. IMS Health. 22-11-2012b. IMS-Dataview. Vancomycin-Krankenhauseinkaufspreise per Sept. 2012.
13. IMS Health. 2012c. Market Assessment zu *Clostridium difficile* bei HAPI (Hausarztstätigen Allgemeinmediziner, Praktikern und Internisten).
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH). 29-11-2011. DRG-Entgeltkatalog. G-DRG-Version 2012. URL: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2012/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2012 [Zugriff: 22.11.2012]
15. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH). 2012. G-DRG V2010/2012 HA-Report-Browser. URL: <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/3297> [Zugriff: 07.08.2012]
16. LAUER-FISCHER GmbH. 2012. WEBAPO[®] Lauer-Taxe. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx> [Zugriff: 27.07.2012]
17. Optimer Pharmaceuticals Inc., 17-6-2010a. Studienbericht zur Studie 101.1.C.003: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Clinical Study Report*.
18. Optimer Pharmaceuticals Inc., 4-6-2010b. Studienbericht zur Studie 101.1.C.004: A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Clinical Study Report*.
19. Riemser Arzneimittel AG. 2011 November. Fachinformation Vancomycin Enterocaps[®] 250 mg Hartkapseln.
20. Statistisches Bundesamt. 2012. DRG-Statistik 2010 - Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Patienten mit einer

Hauptdiagnose bzw. Nebendiagnose A04.7 und den dazu angefallenen DRGs nach Altersgruppen.

21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). 25-4-2012. New DDDs. URL: http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_ddd/ [Zugriff: 18.09.2012]
22. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO); Fricke, U.; Zawinell, A.; Zeidan, R.; Steden, M., 2012 April. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 07.09.2012]
23. Zar, F.A.; Bakkanagari, S.R.; Moorthi, K.M.; Davis, M.B., 2007. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin.Infect.Dis.*, 45, (3), 302-307.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren den Inhalt des SmPC für Fidaxomicin (Difclir®). (European Medicines Agency 2011b)

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene und ältere Menschen (≥ 65 Jahre) 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Gegensatz zu Vancomycin ist eine Dosisanpassung von Fidaxomicin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitig ausgedehnter Entzündung der Darmschleimhaut nicht erforderlich. Somit sind bei diesen Patienten während einer Behandlung mit Fidaxomicin im Gegensatz zu Vancomycin eine Serumspiegel-Bestimmung und eine Überwachung der Hörfunktion, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Hörschädigung und gleichzeitiger Einnahme von Vancomycin und anderer ototoxischer Medikamente, nicht notwendig. Dennoch sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Fidaxomicin ist zur oralen Anwendung bestimmt. Fidaxomicin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher *Clostridium-difficile*-Infektion mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron und Dabigatranetexilat wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp und möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp.

Eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron und Dabigatranetexilat wird nicht empfohlen.

Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die EMA hat keine Bedingungen für den sicheren und wirksamen Einsatz formuliert. Die Angaben der Fachinformation sind zu beachten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zum Risk-Management-Plan in der Tabelle 3-32 wurden dem *European Public Assessment Report* (EPAR) für Fidaxomicin (Difclir®) entnommen. Dazu wurden die entsprechenden Informationen zum Risk-Management-Plan aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt. (European Medicines Agency 2011a)

Tabelle 3-32: Informationen zum Risk-Management-Plan (European Medicines Agency 2011a)

Sicherheitsbedenken	Vereinbarte Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Vereinbarte Risikominimierungs-Aktivitäten
Entwicklung von Resistenzen gegen Fidaxomicin	Ein Post-Marketing-Überwachungsprogramm zum Monitoring von Änderungen hinsichtlich antimikrobieller Resistenzen von <i>Clostridium-difficile</i> -Stämmen.	Abschnitt 5.1: Mechanismen von Resistenzen
Patienten mit schweren renalen Beeinträchtigungen	Routine Pharmakovigilanz Patienten mit schweren Beeinträchtigungen werden bei der Signalerkennung priorisiert behandelt. Unerwünschte Ereignisse werden in zukünftigen <i>safety-reports</i> kumulativ analysiert. Zusätzliche Pharmakovigilanz: Nicht-interventionelle Studie zum Einsatz von Fidaxomicin in der klinischen Praxis.	Abschnitt 4.4: Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Patienten mit schweren und moderaten hepatischen Einschränkungen	Routine Pharmakovigilanz Patienten mit schweren und moderaten Beeinträchtigungen werden bei der Signalerkennung priorisiert behandelt. Unerwünschte Ereignisse werden in zukünftigen <i>safety-reports</i> kumulativ analysiert. Zusätzliche Pharmakovigilanz: Nicht-interventionelle Studie zum Einsatz von Fidaxomicin in der klinischen Praxis.	Abschnitt 4.4: Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.
Wiederholte Behandlungszyklen mit Fidaxomicin	Eine klinische Studie im Post-Marketing zur Untersuchung der Sicherheit und Effektivität bei wiederholtem Einsatz von Fidaxomicin	Abschnitt 4.4: Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)	Routine Pharmakovigilanz Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen werden bei der Signalerkennung priorisiert behandelt. Unerwünschte Ereignisse werden in zukünftigen <i>safety-reports</i> kumulativ analysiert. Zusätzliche Pharmakovigilanz: Nicht-interventionelle Studie zum Einsatz von Fidaxomicin in der klinischen Praxis.	Abschnitt 4.4: Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Patienten mit lebensbedrohlicher oder fulminanter <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion, inklusive	Routine Pharmakovigilanz Patienten mit lebensbedrohlicher oder fulminanter CDI, inklusive einer	Abschnitt 4.4: Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

einer pseudomembranösen Kolitis	pseudomembranösen Kolitis werden bei der Signalerkennung priorisiert behandelt. Unerwünschte Ereignisse werden in zukünftigen <i>safety-reports</i> kumulativ analysiert. Zusätzliche Pharmakovigilanz: Nicht-interventionelle Studie zum Einsatz von Fidaxomicin in der klinischen Praxis.	
Daten zu schwangeren Patienten	Routine Pharmakovigilanz Schwangere Patienten werden bei der Signalerkennung priorisiert behandelt. Unerwünschte Ereignisse werden in zukünftigen <i>safety-reports</i> kumulativ analysiert. Zusätzliche Pharmakovigilanz: Nicht-interventionelle Studie zum Einsatz von Fidaxomicin in der klinischen Praxis.	Abschnitt 4.6: Schwangerschaft und Laktation
Daten zu pädiatrischen Patienten	Routine Pharmakovigilanz Pädiatrische Patienten werden bei der Signalerkennung priorisiert behandelt. Unerwünschte Ereignisse werden in zukünftigen <i>safety-reports</i> kumulativ analysiert. Zusätzliche Pharmakovigilanz: Pädiatrischer Untersuchungsplan	Abschnitt 4.2: Dosierung und Verabreichung
Zusätzliche Verabreichung von möglichen P-gp-Inhibitoren.	Routine Pharmakovigilanz	
Einfluss von Fidaxomicin auf intestinale Efflux-Transporter (BCRP, MRP2, OAP2B1)	Routine Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz: Laufende <i>in vitro</i> -Studie	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor Genannten für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Außer den bereits in Kapitel 3.4.1 erwähnten Hinweisen bestehen keine weiteren abweichenden Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Fidaxomicin (Dificlir®).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Außer den bereits in Kapitel 3.4.1 erwähnten Hinweisen bestehen keine weiteren abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Fidaxomicin (Dificlir®).

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren den Inhalt des SmPC für Fidaxomicin (Dificlir®). (European Medicines Agency 2011b)

Die Informationen zum Risk-Management-Plan in der Tabelle 3-32 wurden dem *European Public Assessment Report* (EPAR) für Fidaxomicin (Dificlir®) entnommen. Dazu wurden die entsprechenden Informationen zum Risk-Management-Plan aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt. (European Medicines Agency 2011a)

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. European Medicines Agency. 2011a December. Dificlir: EPAR summary for the public. EMA/806948/2011, EMEA/H/C/2087. London, UK.
2. European Medicines Agency. 2011b. Summary of Product Characteristics; Dificlir 200 mg Filmtabletten. URL: <http://www.ema.europa.eu> [Zugriff: 28.02.2012]