

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlir™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die gesamte Studienpopulation der RCT (SUNSHINE) – ITT-Population	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Sicherheit für die gesamte Studienpopulation der RCT (SUNSHINE) – <i>Safety</i> -Population.....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse nach Gesamtpopulation und Teilpopulationen in der SUNSHINE-Studie.....	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Dosierungsanweisung für die Suspension zum Einnehmen	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-VSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
CCR	<i>Confirmed clinical response</i>
CDAD	<i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
OATP2B1	<i>Organic anion transporting polypeptide 1b1/1b3/2b1</i>
OP-1118	Aktiver Hauptmetabolit von Fidaxomicin
Pat.	Patienten
P-gp	P-Glykoprotein
PMK	Pseudomembranöse Kolitis
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B.V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fidaxomicin
Handelsname:	Dificlir™
ATC-Code:	A07AA12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Fidaxomicin war der erste Vertreter der Antibiotika-Gruppe der Makrozykline und wird als Nebenprodukt bei der Fermentierung des Aktinomyzeten *Dactylosporangium aurantiacum* spp. *hamdenesis* gewonnen. *In vivo* wird Fidaxomicin durch eine derzeit noch unbekannte Esterase in den aktiven Hauptmetaboliten OP-1118 überführt, welcher eine Resistenz gegenüber *Clostridioides difficile* bietet.

Fidaxomicin hemmt die Ribonukleinsäure (RNA)-Synthese durch Inhibition der RNA-Polymerase, ist bakterizid wirksam und verfügt über ein enges Wirkspektrum gegenüber fast allen Clostridien inklusive *C. difficile*, sowie über eine nur sehr schwache Aktivität gegen andere grampositive Erreger wie Staphylokokken und Enterokokken. Fidaxomicin führt zu einer schnellen Unterdrückung der RNA-Synthese durch Transkriptionshemmung, gefolgt von einer Hemmung der Protein-Synthese, wodurch die bakterizide Wirkung entfaltet wird. Fidaxomicin beeinflusst ähnlich wie Rifampicin die RNA-Polymerase, tritt allerdings mit dem bakteriellen Enzym an anderer Stelle in Wechselwirkung als die Rifamycine.

Therapeutisch im Vordergrund steht die gute Aktivität gegen *C. difficile*. Dabei wird durch Fidaxomicin sowohl die Sporenbildung von *C. difficile* inhibiert als auch die Toxinproduktion des Erregers gehemmt. Aufgrund der sehr selektiven Wirkung gegen *C. difficile* bleibt das natürliche intestinale Mikrobiom weitgehend unbeeinflusst.

Da Fidaxomicin kaum aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, ist zudem das Risiko für systemische Nebenwirkungen gering.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><u>DIFICLIR 200 mg Filmtabletten</u></p> <p>DIFICLIR Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).^b</p> <p>Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p>	14.02.2020	A
<p><u>DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen^c</u></p> <p>DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird angewendet zur Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen^d, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).</p> <p>Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe „A“ bis „Z“.

b: Die Indikationserweiterung bezieht sich ausschließlich auf pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg.

c: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Deutschland nicht verfügbar.

d: Im Verlauf des Zulassungsverfahrens entschied die EMA ohne entsprechende Anfrage von Astellas die Darreichungsform des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aufgrund der geringen Resorption auch als alternative Darreichungsform für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schluckbeschwerden zuzulassen. Eine formale Bioäquivalenzprüfung der beiden Darreichungsformen wurde seitens der EMA aufgrund der geringen Resorption von Fidaxomicin als nicht notwendig erachtet.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.	05.12.2011

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Metronidazol oder <u>Vancomycin</u>
	b) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	<u>Vancomycin</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 27. August 2018 fand ein Beratungsgespräch gemäß §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen Astellas und dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2018-B-128). Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu folgendem Ergebnis:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fidaxomicin zur Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) bei Patienten < 18 Jahren ist:

a) Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen:

Metronidazol oder Vancomycin

b) Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen:

Vancomycin

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Die Geschäftsstelle erläutert die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet von Fidaxomicin“.

Astellas stimmt der Festlegung der ZVT zu und legt den medizinischen Zusatznutzen von Fidaxomicin sowohl in der Patientenpopulation a) (Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf) als auch in der Patientenpopulation b) (Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf) gegenüber Vancomycin dar.

Ergänzend erfolgt zudem die Darstellung der gesamten Studienpopulation der SUNSHINE-Studie gegenüber Vancomycin unter Berücksichtigung von Subgruppenanalysen hinsichtlich der Krankheitsschwere der Patienten (siehe Abschnitt 1.5).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Behandlung einer CDI bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren mit Fidaxomicin wird ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu Vancomycin beansprucht (siehe Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8).

Datengrundlage bildet die kontrollierte, multizentrische, multinationale, Prüfarzt-verblindete Phase-III-Studie SUNSHINE. Das Zuteilungsverhältnis auf die Fidaxomicin- bzw. Vancomycin-Gruppe erfolgte im Verhältnis 2:1 (100 Patienten [Fidaxomicin] vs. 48 Patienten [Vancomycin]; *Intention-to-treat* [ITT]-Population). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 142 Patienten (98 Patienten versus 44 Patienten) mindestens eine Dosis der Studienmedikation von Fidaxomicin bzw. Vancomycin, welches der *Safety* [SAF]-Population entsprach.

Entsprechend der Festlegung der ZVT des G-BA ergab sich folgende Zuordnung auf die Teilpopulationen:

- Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
 - ITT: 49 Patienten (Fidaxomicin) vs. 17 Patienten (Vancomycin)
 - SAF: 48 Patienten (Fidaxomicin) vs. 16 Patienten (Vancomycin)
- Population b) Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf
 - ITT: 51 Patienten (Fidaxomicin) vs. 31 Patienten (Vancomycin)
 - SAF: 50 Patienten (Fidaxomicin) vs. 28 Patienten (Vancomycin)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die ZVT wurde im vorliegenden Dossier für beide Patiententeilpopulationen vollumfänglich umgesetzt. Weiterhin erfolgte eine Darstellung der gesamten Studienpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zur ZVT Vancomycin. Dabei wurde im Rahmen von Subgruppenanalysen zum Schweregrad (mild bzw. schwer/rekurrent) evaluiert, ob eine Differenzierung der gesamten Zulassungspopulation aufgrund unterschiedlicher Subgruppeneffekte in die definierten Teilpopulationen notwendig erscheint. Es zeigten sich keinerlei Effektmodifikationen hinsichtlich des Schweregrads auf Basis der gesamten Studienpopulation, weshalb der Zusatznutzen auf Basis der gesamten Studienpopulation abgeleitet wird, für welche die SUNSHINE-Studie ebenfalls *gepowert* war.

Auf Basis der gesamten Studienpopulation der SUNSHINE-Studie traten ausschließlich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Fidaxomicin auf. Diese zeigten sich insbesondere hinsichtlich der für die Patienten relevanten Endpunkte einer globalen Heilung (RR = 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,89]), $p = 0,01$) sowie einer signifikanten Senkung des Risikos für das Auftreten einer Rekurrenz (RR = 0,42 (95 %-KI [0,18; 0,95]), $p = 0,0383$) nach initialem Therapieansprechen. Gleichzeitig war ebenfalls die Zeit bis zum Auftreten einer Rekurrenz statistisch signifikant länger, auch wenn die Mediane zum Zeitpunkt der Datenauswertung in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht waren. Demzufolge sind die Ergebnisse konsistent zur erwachsenen Population gegenüber Vancomycin, in welcher ebenso eine statistisch signifikant höhere Rate an Heilungen sowie eine statistisch signifikant niedrigere Rekurrenzzrate festgestellt werden konnten.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die gesamte Studienpopulation der RCT (SUNSHINE) – ITT-Population

Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie, Ausmaß
Morbidität				
<i>Globale Heilung^a</i>				
33/100 (33,0)	26/48 (54,2)	0,61 [0,42; 0,89]	$p = 0,01$	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Folgekomplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<i>Rekurrenz der CDAD</i>				
9/76 (11,8)	9/31 (29,0)	0,42 [0,18; 0,95]	$p = 0,0383$	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Folgekomplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
<i>Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD</i>				
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,15; 0,98]	p = 0,0456	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Folgekomplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
a: Die Berechnung des Endpunktes „Globale Heilung“ fand auf Basis der non-Responder ohne Heilung statt. Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides difficile</i> assoziierte Diarrhö; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall n. e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko				

In Bezug auf die Sicherheit zeigten sich die beiden Behandlungsarme Fidaxomicin und Vancomycin überwiegend vergleichbar. Jedoch traten unter der Behandlung mit Fidaxomicin (5,1 % vs. 20,5 % [Vancomycin]) statistisch signifikant weniger abdominale Schmerzen in der gesamten Studienpopulation auf (RR = 0,25 (95 %-KI [0,09; 0,70]), p = 0,0085). Demnach konnte das Risiko für das Auftreten von abdominalen Schmerzen um 75 % gesenkt werden.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Sicherheit für die gesamte Studienpopulation der RCT (SUNSHINE) – *Safety*-Population

Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie, Ausmaß
Sicherheit				
<i>Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) – Abdominale Schmerzen</i>				
5 (5,1)	9 (20,5)	0,25 [0,09; 0,70]	p = 0,0085	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Abkürzungen: PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	ja ^c
	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	
	b) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die Sunshine-Studie ist nicht für den Nachweis der Überlegenheit in den beiden definierten Teilpopulationen ausgelegt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das vorliegende vulnerable pädiatrische Patientenkollektiv ist oftmals durch ein gleichzeitiges Vorliegen einer schweren Primärerkrankung charakterisiert. Entsprechend ist zunächst hervorzuheben, dass mit der SUNSHINE-Studie die Entwicklung eines Medikaments bei Kindern vorangetrieben wurde und dass es sich hierbei um ein Reserveantibiotikum handelt, welches im Sinne des Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA die Resistenzsituation bei Antibiotika adressiert.

Mit Fidaxomicin steht ein innovatives Antibiotikum zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit einer CDI zur Verfügung. Der Umgang mit der zunehmenden Anzahl an Antibiotikaresistenzen, die Erforschung und Markteinführung neuer Antibiotika und insbesondere auch die Förderung der Kindergesundheit sind Anliegen, die die Bundesregierung seit vielen Jahren mit Engagement und hoher Priorität verfolgt. Das Forschungsprogramm von Astellas zu Fidaxomicin, insbesondere die dem Dossier zugrundeliegende SUNSHINE-Studie, liefert einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen, die an einer CDAD erkrankt sind.

Im Jahr 2015 hat das Bundeskabinett die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ verabschiedet, mit dem sektorübergreifenden Ziel Antibiotika-Resistenzen zu vermindern. Im aktuell verfügbaren vierten Zwischenbericht aus dem Jahr 2019 wird die CDI sowohl bei Ziel 1 (*One Health* Ansatz) als auch bei Ziel 4 (Frühzeitige Unterbrechung von Infektionsketten und Vermeidung von Infektionen) thematisiert. Angesichts des Schweregrades der Erkrankung und der geringen Anzahl an verfügbaren wirksamen Therapien ist die CDI als besonders problematisch einzuschätzen.

Betrachtet man die derzeitige Resistenzsituation auf Basis von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten, so ist insgesamt von einer Zunahme an Metronidazol bzw. Vancomycin-Resistenzen in den letzten Jahren auszugehen. Dies bestätigt sich auch anhand der Zahlen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI), aus denen sich seit dem Jahr 2014 (9,1 %) bis zum Jahr 2017 (16,5 %) eine signifikante Steigerung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) ergab. Folglich ist von einem relevanten Anteil an Resistenzen, u. a. gegenüber Vancomycin, in der deutschen Versorgungssituation auszugehen. Der im vorliegenden Dossier dargestellten Erforschung und Einführung einer innovativen Therapiemöglichkeit bei erkrankten Kindern und Jugendlichen kommt vor diesem Hintergrund eine besondere Bedeutung zu.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit der SUNSHINE-Studie steht im vorliegenden Patientenkollektiv die erste hochwertig durchgeführte Studie zur Verfügung, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin untersucht. Im Gegensatz dazu wurde keiner der beiden derzeitigen Behandlungsstandards (Metronidazol und Vancomycin) im pädiatrischen Patientenkollektiv im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht.

Auf Basis der SUNSHINE-Studie lassen sich – aufgrund fehlender Effektmodifikationen hinsichtlich des Schweregrades – folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zugunsten von Fidaxomicin in Bezug auf die gesamte Studienpopulation ziehen:

- eine statistisch signifikante höhere Rate an Heilungen bzw. die Senkung des Risikos um 39 % nicht geheilt zu werden;
 - ein statistisch signifikantes geringeres Risiko (58 %) für das Auftreten von Rezidiven sowie der statistisch signifikante positive Effekt in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs
- sowie
- ein positives Sicherheitsprofil mit einem statistisch signifikanten geringeren Auftreten an abdominalen Schmerzen (Senkung des Risikos um 75 %).

Besonders hervorzuheben ist, dass auch im Rahmen der bedeutend kleineren, nicht prä-definierten Patientenpopulation b) mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf – neben einer signifikant höheren Ansprechrate (bestätigtes klinisches Ansprechen; RR = 0,47 (95 %-KI [0,23; 0,94]), $p = 0,03$) – weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin hinsichtlich der globalen Heilung nachgewiesen werden konnte (RR = 0,45 (95 %-KI [0,26; 0,76]), $p = 0,003$; siehe Tabelle 1-10).

Neben den positiven klinischen Daten der SUNSHINE-Studie ist darauf hinzuweisen, dass Fidaxomicin eine 8-fach höhere in vitro-Aktivität gegenüber *C. difficile* im Vergleich zu Vancomycin besitzt. Diese hohe Aktivität in Kombination mit einer minimalen systemischen Resorptionsrate, hohen Konzentrationen im Stuhl und einer sehr begrenzten Aktivität gegenüber anderen Bakterien der intestinalen Mikrobiota machen es zu einer hochaktiven und selektiven Therapie der CDI. Dies wird durch in vitro-Studien untermauert, die zeigen, dass sich bei einer CDI nur langsam eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin entwickelt und eine spontane Resistenzentwicklung äußerst selten ist. Neben dem Fehlen von Kreuzresistenzen lässt sich daher schlussfolgern, dass eine Resistenzbildung bei CDI gegenüber Fidaxomicin äußerst unwahrscheinlich ist. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen einer amerikanischen und pan-europäischen Studie, in denen keine Veränderung einer Fidaxomicin-Resistenz nachgewiesen werden konnte bzw. sich weiterhin eine Sensitivität der Erreger gegenüber Fidaxomicin von 100,0 % ergab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Fidaxomicin für die gesamte Studienpopulation im Vergleich zur ZVT Vancomycin in einem pädiatrischen Patientenkollektiv. Es ist hervorzuheben, dass die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Fidaxomicin nicht nur auf den eindeutigen, positiven Ergebnissen der SUNSHINE-Studie basiert, sondern zusätzlich der besondere Versorgungskontext betroffener Kinder in Deutschland berücksichtigt werden muss (d. h. vorliegende Resistenzsituation von *C. difficile* gegenüber der ZVT Vancomycin sowie Relevanz der Arzneimittelforschung im Bereich pädiatrischer Indikationen).

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse nach Gesamtpopulation und Teilpopulationen in der SUNSHINE-Studie

Endpunkt	Patientenpopulation					
	Gesamte Studienpopulation ^b		Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf ^c		Patienten mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf ^d	
	100 Pat. Fidaxomicin	48 Pat. Vancomycin	49 Pat. Fidaxomicin	17 Pat. Vancomycin	51 Pat. Fidaxomicin	31 Pat. Vancomycin
Morbidität						
Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)^a	kein statistisch signifikanter Unterschied		kein statistisch signifikanter Unterschied		10/51 (19,6 %)	13/31 (41,9 %)
					RR = 0,47 [0,23; 0,94], p = 0,03	
Globale Heilung^a	33/100 (33,0 %)	26/48 (54,2 %)	kein statistisch signifikanter Unterschied		14/51 (27,5 %)	19/31 (61,3 %)
	RR = 0,61 [0,42; 0,89], p = 0,01		RR = 0,45 [0,26; 0,76], p = 0,003			
Rekurrenz der CDAD	9/76 (11,8 %)	9/31 (29,0 %)	kein statistisch signifikanter Unterschied		kein statistisch signifikanter Unterschied	
	RR = 0,42 [0,18; 0,95], p = 0,0383					
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD	Median: n. e. [n. e.; n. e.]	Median: n. e. [n. e.; n. e.]	kein statistisch signifikanter Unterschied		kein statistisch signifikanter Unterschied	
	HR = 0,38 [0,15; 0,98], p = 0,0456					
Sicherheit						
Abdominale Schmerzen	5/98 (5,1 %)	9/44 (20,5 %)	kein statistisch signifikanter Unterschied		kein statistisch signifikanter Unterschied	
	RR = 0,25 [0,09; 0,70], p = 0,0085					
a: Die Ergebnisse basieren auf Berechnung der umgekehrten Effektrichtung (<i>Non-Responder</i>) b: entspricht 100 % der Studienpopulation c: entspricht 44,6 % der Studienpopulation d: entspricht 55,4 % der Studienpopulation Abkürzungen: CCR: <i>Confirmed clinical response</i> ; CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> assoziierte Diarrhö; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; Pat.: Patienten; RR: Relatives Risiko						

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst Patienten < 18 Jahre mit einer CDI, unabhängig vom Schweregrad und der Verlaufsform. Die verfügbare Datenlage ist limitiert, da dieses Patientenkollektiv bisher nicht im Fokus der Behandlung stand, welches sich ebenso darin widerspiegelt, dass spezifische Behandlungsempfehlungen für Kinder nur in einer internationalen Leitlinie enthalten sind.

Die Mehrheit der Patienten ist durch das gleichzeitige Vorliegen einer schweren Primärerkrankung, wie z. B. onkologische Erkrankungen, Immundefekte, Organtransplantationen oder chronischen Komorbiditäten, charakterisiert. So weisen 67–69 % mindestens eine relevante Komorbidität auf.

Die CDI, welche die häufigste Ursache einer nosokomialen Diarrhö darstellt, manifestiert sich durch ein unkontrolliertes Auftreten von akut wässrigen Durchfällen von mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag. Gleichzeitig ist sie mit weiteren Symptomen/Folgeerkrankungen assoziiert, wie z. B. krampfartigen Unterbauchschmerzen, erhöhter Körpertemperatur, Leukozytose in Blut und Stuhl bis zu einer pseudomembranösen Kolitis (PMK), die unbehandelt ein toxisches Megakolon, Darmperforation, Sepsis oder Organversagen nach sich ziehen kann.

Zu den Risikofaktoren einer CDI gehören u. a. eine vorherige Antibiotikatherapie (dominierende Rolle mit 76–95 %), ein längerer Krankenhausaufenthalt, gastrointestinale Erkrankungen, operative Eingriffe sowie Komorbiditäten, welche zum Teil gleichzeitig Prädiktoren (z. B. Antibiotika, Malignitäten) einer Rekurrenz darstellen.

Derzeit stehen zur Behandlung der CDI bei Kindern lediglich die Wirkstoffe Metronidazol (bei schwerem Verlauf nicht empfohlen) und Vancomycin zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Durch die Symptomatik der Erkrankung steht das vulnerable, pädiatrische Patientenkollektiv unter einem hohen Leidensdruck, insbesondere da der überwiegende Anteil an Patienten eine schwere Grunderkrankung aufweist. Demnach können die wichtigsten Therapieziele wie folgt definiert werden:

- Heilung
- Vermeidung von Rezidiven
- Vermeidung einer zusätzlichen Symptomatik/Nebenwirkungen

Die derzeitigen Behandlungsoptionen erreichen zwar mehrheitlich ein Therapieansprechen, allerdings fehlen robuste klinische Daten und Evidenz für eine vergleichende Wirksamkeit von Metronidazol und Vancomycin. Es liegt insbesondere keine RCT im Patientenkollektiv vor. Gleichzeitig ist unter anderem die Rezidivrate mit 31 % bei schwerer Krankheitsausprägung weiterhin hoch. Rezidive werden als sehr belastend wahrgenommen, da es innerhalb kurzer Zeit zu einer erneuten Verschlechterung des Zustandes bzw. der Lebensqualität kommt. Zudem sind Rezidive mit weiteren Komplikationen assoziiert und gehen mit einer höheren Krankheitsschwere und höherem Mortalitätsrisiko einher.

Insgesamt bietet Fidaxomicin für das pädiatrische Patientenkollektiv auf Basis einer RCT eine weitere Behandlungsoption, welche einem breiten Behandlungsspektrum (unabhängig vom Schweregrad) hohe Chancen auf eine Heilung bei signifikant niedrigeren Rezidivraten ermöglicht. Gleichzeitig ist Fidaxomicin ein bereits bekannter und etablierter Wirkstoff, von welchem das Sicherheitsprofil sowie der Umgang mit dem Wirkstoff bereits erprobt ist. Zudem ist eine Resistenzbildung gegenüber Fidaxomicin aufgrund der Wirkungsweise äußerst unwahrscheinlich, welche im Kontext der gegenwärtigen Resistenzsituation von besonderer Bedeutung ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	337
	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	152
	b) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	185
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	Beträchtlich ^b	337
	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	a) Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf		152
	b) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	b) Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf		185
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die SUNSHINE-Studie ist nicht für den Nachweis der Überlegenheit in den beiden definierten Teilpopulationen ausgelegt.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	1.737,88 €– 1.906,10 €
	b) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	1.737,88 €– 1.906,10 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Deutschland nicht verfügbar, weshalb die ausgewiesenen Kosten pro Packung inkl. der angegebenen Rabatte für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nur auf Annahmen basieren können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Metronidazol	a) Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	29,07 €– 134,54 €
	a) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Vancomycin	a) Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	60,45 €– 321,00 €
	b) <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	Vancomycin	b) Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	60,45 €– 1.058,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Filmtabletten

Die empfohlene Dosis beträgt bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von $\geq 12,5$ kg 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage. Bei einem Körpergewicht $\leq 12,5$ kg wird eine reduzierte Dosis empfohlen (siehe FI Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann für Erwachsene angewendet werden, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben.

Eine Dosisanpassung wird bei eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion im Normalfall nicht für erforderlich gehalten.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit Wasser, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil.

Tritt unter Behandlung eine schwere allergische Reaktion auf, soll Fidaxomicin abgesetzt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Bei bekannter Allergie gegen Makrolide oder bei PMK sowie fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI sollte Fidaxomicin mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt auch bei gleichzeitiger Anwendung mit potenten P-gp-Inhibitoren, welche nicht empfohlen wird.

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

Eine Untersuchung auf *C. difficile* Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Stauungen wie die Hirschsprung-Krankheit, operierte Analtresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten immer gesucht und eine *C. difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht kein klinisch signifikanter Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP.

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es zeigen sich keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen (1,2 %), Übelkeit (2,7 %) und Obstipation (1,2 %).

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing-Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen¹

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht $\geq 12,5$ kg sowie für Erwachsene² beträgt 200 mg (5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage. Die empfohlene, zweimal täglich (einmal alle 12 h) über 10 Tage anzuwendende Dosis, bezogen auf das Körpergewicht, ist in Tabelle 1-15 dargestellt.

Tabelle 1-15: Dosierungsanweisung für die Suspension zum Einnehmen

Gewichtsbereich des Patienten	mg pro Dosis (alle 12 Stunden)	Volumen der Fidaxomicin- Suspension zum Einnehmen (alle 12 Stunden)
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 – < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 – < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 – < 12,5 kg	160 mg	4 ml
$\geq 12,5$ kg	200 mg	5 ml

¹ Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Deutschland nicht verfügbar.

² Im Verlauf des Zulassungsverfahrens entschied die EMA ohne entsprechende Anfrage von Astellas die Darreichungsform des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aufgrund der geringen Resorption auch als alternative Darreichungsform für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schluckbeschwerden zuzulassen. Eine formale Bioäquivalenzprüfung der beiden Darreichungsformen wurde seitens der EMA aufgrund der geringen Resorption von Fidaxomicin als nicht notwendig erachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Einnahme erfolgt durch orale Aufnahme oder falls notwendig über eine enterale Ernährungssonde unter Anwendung einer Spritze und ist unabhängig von den Mahlzeiten.

Die Flasche sollte 15 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen und etwa 10-mal vorsichtig geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution sollte die Suspension zum Einnehmen nur mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Adapter, die von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Verfügung gestellt wurde, angewendet werden. Die Flasche sollte nach jeder Anwendung im Kühlschrank gelagert werden.

Fidaxomicin ist nahezu „natriumfrei“.

Es sollte bei Patienten < 6 Monate und einem Körpergewicht < 4 kg mit Vorsicht angewendet werden.

Fidaxomicin enthält 2,5 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen und kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (bis zu 4 Wochen) verstärken.

Ansonsten weicht diese FI nicht von derjenigen für Filmtabletten ab.