# Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlir<sup>TM</sup>)

Astellas Pharma GmbH

# Modul 3A

Behandlung von *Clostridioides-difficile-Infektionen* bei Patienten unter 18 Jahren

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

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	erzeichnis	2
Abbildun	gsverzeichnis	5
Abkürzuı	ngsverzeichnis	6
3 Mod	lul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bo	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1		
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
	Referenzliste für Abschnitt 3.1	
3.2 A	nzahl 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	45
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	49
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	58
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	
	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	81
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßi	
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Anforderungen aus der Fachinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsa	
2.4.4	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4	150
	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	151
251	atz 5 SGB VReferenzliste für Abschnitt 3.5	151
5.5.1	Kererenzusie für Adschiffe 5)	133

### **Tabellenverzeichnis**

Seite
Tabelle 3-1: Kodierung der <i>C. difficile</i> anhand ICD-10-GM, Version 2018 [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018a, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018b]
Tabelle 3-2: Abgrenzung der Verlaufsformen für Erwachsene anhand zweier amerikanischer Leitlinien
Tabelle 3-3: Diagnostische mikrobiologische Tests auf <i>C. difficile</i> [Lübbert 2014]31
Tabelle 3-4: Empfehlungen zur Therapie von C. difficile bei Kindern [McDonald 2018]33
Tabelle 3-5: Checkliste zu Hygienemaßnahmen der CDI; entnommen aus [Gruber 2017] 39
Tabelle 3-6: Beispiel für eine Personalbedarfsberechnung des ABS-Teams aus der deutschen S3-Leitlinie für ABS; entnommen aus [de With 2019]
Tabelle 3-7: Kodierung der <i>C. difficile</i> anhand ICD-10-GM, Version 2019 [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018a, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018b]
Tabelle 3-8: Alle Fälle einer Enterokolitis durch <i>C. difficile</i> : Diagnosedaten in Krankenhäusern mit A04.7 Enterokolitis durch <i>C. difficile</i> , differenziert nach Alter in den Jahren 2000 bis 2017 [Statistisches Bundesamt 2020a]
Tabelle 3-9: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [Robert Koch-Institut (RKI) 2020]
Tabelle 3-10: Schwere Fälle einer CDI: Neuerkrankungen einer schwer verlaufenden CDI bzw. CDAD, differenziert nach Alter in den Jahren 2009 bis 2020 [Robert Koch-Institut (RKI) 2020]
Tabelle 3-11: Sterbefälle von Patienten mit Enterokolitis durch <i>Clostridioides difficile</i> , differenziert nach Alter in den Jahren 1998 bis 2017 [Statistisches Bundesamt 2020b]55
Tabelle 3-12: Veränderung der Inzidenz der CDI zwischen den Jahren 2013 und 2019 sowie der Vorhersage bis zum Jahr 2024 ohne Berücksichtigung der Wirksamkeit von ABS-Programmen
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Tabelle 3-14: Herleitung der Zielpopulation für Patienten < 18 Jahren mit einer CDI 62
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
Tabelle 3-22: Dosierung und Verbrauch von Fidaxomicin (Filmtablette / Granulat)96
Tabelle 3-23: Dosierung und Verbrauch von Metronidazol (Patientenpopulation a))98
Tabelle 3-24: Dosierung und Verbrauch von Vancomycin (Patientenpopulation a))99
Tabelle 3-25: Dosierung und Verbrauch von Vancomycin (Patientenpopulation b)) 101
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Tabelle 3-27: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV von Fidaxomicin (Filmtablette)
Tabelle 3-28: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV von Fidaxomicin (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels 106
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-37: Nebenwirkungen	137
Tabelle 3-38: Dosierungsanweisung für die Suspension zum Einnehmen	140
Tabelle 3-39: Nebenwirkungen	144
Tabelle 3-40: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	148
Tabelle 3-41: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan	148
Tabelle 3-42: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung	148
Tabelle 3-43: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	

# Abbildungsverzeichnis

Seit	e
Abbildung 1: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines <i>C. difficile</i> -Erreger, welcher eine Endospore (rot) ausbildet; entnommen aus [Aslam 2005]	5
Abbildung 2: Einfluss des Gallensäure-Metabolismus auf die Entwicklung des Lebenszyklus von <i>C. difficile</i> ; entnommen aus [Shen 2015]	5
Abbildung 3: Endoskopische Darstellung einer pseudomembranösen Kolitis; entnommen aus [Lübbert 2014]	9
Abbildung 4: Normalwerte Kreatinin (im Serum); entnommen aus [Posmyk 2019]22	2
Abbildung 5: Pathogenese und Behandlungsergebnis der CDI; entnommen aus [Kolbe-Busch 2017]24	4
Abbildung 6: Häufigkeiten der unterschiedlichen Ribotypen in Abhängigkeit vom Alter; entnommen aus [Weichert 2015]25	5
Abbildung 7: Empfohlenes Stufenschema zur Diagnostik von CDI; entnommen aus [Kolbe-Busch 2017]	2
Abbildung 8: Behandlungspfad zur Therapie der CDI bei Erwachsenen [Lübbert 2014] 34	4
Abbildung 9: Übersicht aller derzeit verfügbaren Strategien für die Therapie und Prävention der CDI [von Braun 2018]4	1
Abbildung 10: Reduktion der CDI durch ABS; in Anlehnung an [Lawes 2017]43	3
Abbildung 11: Übersicht über die Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit einer milden bzw. schweren und/oder rekurrenten CDI 59	9

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
ABS	Antibiotic Stewardship	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance	
AUC	Area under the curve	
AUC <sub>inf</sub>	Area under the concentration time-curve over the time interval from 0 extrapolated to infinity	
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.	
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	
C. difficile	Clostridioides difficile	
CCCA	Cell Culture Cytotoxicity Assay	
CDAD	Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö	
CDI	Clostridioides-difficile-Infektionen	
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration	
CTNA	Cytotoxin neutralisation assay	
DDD	Defined Daily Dose	
DESTATIS	Statistisches Bundesamt	
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.	
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie	
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	
EIA	Enzym-Immunoassay	
EMA	European Medicines Agency	
EPAR	European Public Assessment Report	
EU	Europäische Union	
FI	Fachinformation	
FMT	Fäkaler Mikrobiomtransfer	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GDH	Glutamat-Dehydrogenase	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	

Abkürzung	Bedeutung	
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>	
IDSA	Infectious Diseases Society of America	
IfSG	Infektionsschutzgesetz	
IU	International Unit	
KI	Konfidenzintervall	
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	
NAAT	Nukleinsäure-Amplifikationstest	
NAP1	North American Profile 1	
$NF_{\kappa B}$	Nuklearfaktors-kappa-B	
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen	
OATP2B1	Organic anion transporting polypeptide 1b1/1b3/2b1	
PCR	Polymerasekettenreaktion	
P-gp	P-Glykoprotein	
PMK	Pseudomembranöse Kolitis	
RKI	Robert Koch-Institut	
RMP	Risk Management Plan	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America	
TAT	Turn-around-time (Befundlaufzeit)	
TNF	Tumornekrosefaktor	
VRE	Vancomycin-resistenten Enterokokken	
VZÄ	Vollzeitäquivalent	
WHO	World Health Organization	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

#### 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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Für das Anwendungsgebiet "Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) bei Patienten unter 18 Jahren" leitete die Astellas Pharma GmbH im Zuge der Beratungsanforderung an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 11. Juni 2018 für alle Verlaufsformen Vancomycin oder Metronidazol als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ab. [Astellas Pharma GmbH 2018]

Im Rahmen des Beratungsgespräches am 27. August 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-128) differenzierte der G-BA bei der Bestimmung der ZVT zwischen Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen und Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen der CDAD. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018]

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

Metronidazol oder Vancomycin

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

Vancomycin

#### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 ZVT kam der G-BA zu folgendem Ergebnis:

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

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

Metronidazol oder Vancomycin

b) Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficileassoziierten 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". [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018]

Astellas stimmt der Festlegung der ZVT zu und legt den medizinischen Zusatznutzen von Fidaxomicin sowohl in der Patientenpopulation a) (Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen) als auch in der Patientenpopulation b) (Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen) gegenüber Vancomycin dar.

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 4. 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 der Wahl der ZVT wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 27. August 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-128) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV herangezogen.

#### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Astellas Pharma GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel Anforderungsformular für eine Beratung Fidaxomicin. Stand: 11.06.2018. 2018.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-128. Fidaxomicin. Stand: 18.09.2018. 2018.

#### 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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Fidaxomicin (Dificlir™) ist als Filmtablette indiziert "zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg" bzw. als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen "zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen¹, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren". [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b] Im Jahr 2013 fand die frühe Nutzenbewertung von Fidaxomicin für erwachsene Patienten ≥ 18 Jahren zur Behandlung der CDI für die Darreichungsform der Filmtablette statt. Das zugrundeliegende Dossier befasst sich ausschließlich mit der Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren zur Behandlung der CDI.

Wie aus der Fachinformation (Unterpunkt 4.1) ersichtlich, werden die beiden Bezeichnungen, CDI und CDAD, gewöhnlich als Synonyme gebraucht, weshalb im nachfolgenden aus Gründen der Konsistenz einheitlich der Begriff CDI verwendet wird. Ausgenommen sind Textstellen, bei denen es sich um den feststehenden Begriff der CDAD handelt. Im Jahr 2015 fand zudem eine Re-Klassifizierung der Taxonomie statt, sodass der Erreger *Clostridium difficile* heutzutage einer neuen Gattung, d. h. *Clostridioides* (Art: *Clostridioides difficile*), zugeordnet wird. [Lawson 2016] Beide Bezeichnungen sind ungeachtet dessen weiterhin verbreitet. Basierend auf dem Zulassungstext wird im vorliegenden Dossier die neue Bezeichnung "*Clostridioides*" verwendet.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> 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. [European Medicines Agency (EMA) 2019]

Die durch Clostridioides difficile (C. difficile)-Erreger hervorgerufene Erkrankung umfasst in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM), Version 2018, die Codes A04.70, A04.71, A04.72, A04.73 und A04.79. Eine rekurrente Infektion wird unter dem Code U69.40! abgebildet (siehe Tabelle 3-1). [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018a, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018b] Bis zur ICD-10-GM Version 2016 fand lediglich eine übergeordnete Codierung auf Basis des Codes "A04.7 Enterokolitis durch Clostridium difficile" statt, welcher auf Antrag einiger Fachgesellschaften weiter aufgeschlüsselt wurde, sodass anhand der beschriebenen Codes u. a. Komplikationen oder auch rekurrente Fälle gesondert erfasst werden können. [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2015]

Tabelle 3-1: Kodierung der *C. difficile* anhand ICD-10-GM, Version 2018 [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018a, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018b]

Code	Bezeichnung	
A04.7-	Enterokolitis durch Clostridium difficile Lebensmittelvergiftung durch Clostridium difficile Pseudomembranöse Kolitis Soll eine rekurrente Infektion mit Clostridium difficile angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer (U69.40!) zu benutzen.	
A04.70	Enterokolitis durch Clostridium difficile ohne Megakolon, ohne sonstige Organkomplikationen	
A04.71	Enterokolitis durch <i>Clostridium difficile</i> ohne Megakolon, mit sonstigen Organkomplikationen <i>Benutze</i> (eine) zusätzliche Schlüsselnummer(n), um (eine) infektionsbedingte Organkomplikation(en) anzugeben.	
A04.72	Enterokolitis durch Clostridium difficile mit Megakolon, ohne sonstige Organkomplikationen	
A04.73	Enterokolitis durch Clostridium difficile mit Megakolon, mit sonstigen Organkomplikationen Benutze (eine) zusätzliche Schlüsselnummer(n), um (eine) infektionsbedingte Organkomplikation(en) anzugeben.	
A04.79	Enterokolitis durch Clostridium difficile, nicht näher bezeichnet	
U69.40!	Rekurrente Infektion mit Clostridium difficile Hinweis: Die Schlüsselnummer dient der Spezifizierung einer Infektion mit Clostridium difficile als rekurrente Infektion. Der jeweilige Zeitraum, in dem eine wieder aufgetretene Infektion als rekurrent zu bezeichnen ist, richtet sich nach den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI).	

#### Definition des Erregers und Vorkommen der Clostridioides-difficile-Erkrankung

Erreger Clostridioides difficile

C. difficile stellt die häufigste Ursache einer nosokomialen Diarrhö dar. Es handelt sich hierbei um ein grampositives, obligat anaerob wachsendes, sporenbildendes Stäbchenbakterium (siehe Abbildung 1), welches zum ersten Mal im Jahr 1935 von Hall und O'Toole bei Neugeborenen isoliert ("Bacillus difficilis") und seine ätiologische Rolle im Jahr 1977 von Bartlett et al. entdeckt wurde. Der Erreger gehört zur Gattung Clostridioides (griechisch "closter": Spindel) und besitzt, wie alle Clostridien, die Fähigkeit, bei ungünstigen Umweltbedingungen Endosporen zu bilden. [Lübbert 2018, Goudarzi 2014, DuPont 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a, Bartlett 2002, Burckhardt 2008, McDonald 2018, Hall 1935, Rodloff 2016] Diese aerotoleranten Sporen stellen aufgrund ihrer außerordentlichen Widerstandsfähigkeit und Hitze gegenüber Trockenheit, und chemischen Desinfektionsmitteln, sowie saurem pH-Wert, oxidativem Stress und Magensäure eine beträchtliche Herausforderung dar, denn diese Eigenschaften helfen, dass die Bakterien auch unter extremen Bedingungen lange Zeit überleben können. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a, Robert Koch-Institut (RKI) 2018, Noor 2018]

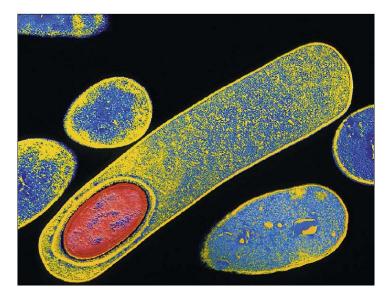


Abbildung 1: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines *C. difficile*-Erreger, welcher eine Endospore (rot) ausbildet; entnommen aus [Aslam 2005]

C. difficile besitzt ferner die Besonderheit, dass 11 % des Genoms auf Transposonen gespeichert sind. Diese Transposonen werden auch als "springende Gene" oder mobile genetische Elemente 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 solche, die Resistenzeigenschaften vermitteln. Darüber hinaus ermöglicht es eine Veränderung der Toxin-Expression und erlaubt dem Organismus das Überleben in herausfordernden Umgebungen. Der hohe Anteil an "springenden Genen" und

die enorme genetische Flexibilität erklären, warum *C. difficile* zu den gefürchteteren Krankheitserregern zählt. [Mullany 2015, Sebaihia 2006]

Zu den weiteren Eigenschaften von *C. difficile* gehört unter anderem die Produktion von Paracresol, mit welchem der Erreger andere Bakterien abtötet und sich so seinen Platz in der intestinalen Mikrobiota sichert. [Passmore 2018]

Der Einfluss von Gallensäuren auf eine *C. difficile* Infektion muss differenziert betrachtet werden, da dies einen großen Einfluss auf den Lebenszyklus des *Clostridioides difficile* Erregers nehmen kann (siehe Abbildung 2). Während primäre Gallensäuren, wie zum Beispiel Taurocholsäure, das Auskeimen der metabolisch latenten Sporen zu vegetativen Zellen induziert, können sekundäre Gallensäuren das Wachstum der vegetativen, Toxin-produzierenden Zellen hemmen. Allerdings ist nur eine kleine Gruppe an Bakterien (z. B. *C. scindens*) bekannt, die eine Dehydroxilierung von primären Gallensäuren enzymatisch umsetzen kann. Zudem sind diese oftmals sensitiv gegenüber den üblich eingesetzten Antibiotika. [Lewis 2016, Shen 2015]

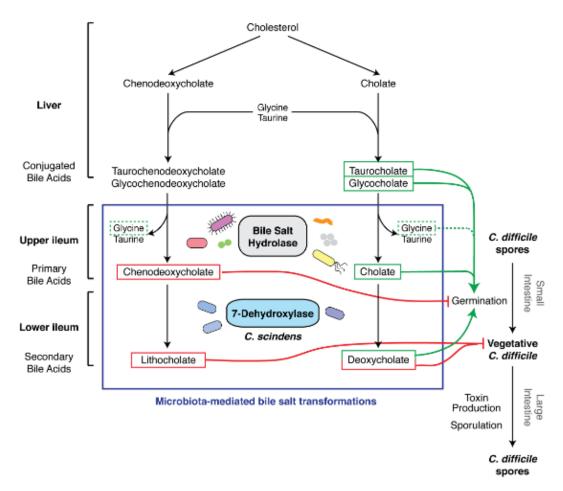


Abbildung 2: Einfluss des Gallensäure-Metabolismus auf die Entwicklung des Lebenszyklus von *C. difficile*; entnommen aus [Shen 2015]

#### Vorkommen

C. difficile-Erreger können ubiquitär in der Umwelt (Böden, Krankenhausumgebungen, Kindertagesstätten und Pflegeheimen) sowie im Darmtrakt von Menschen und Tieren nachgewiesen werden. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a, al Saif 1996, Noor 2018] Die reine Besiedelung ist, wie bei anderen Mikroorganismen (z. B. Helicobacter pylori), allerdings zunächst asymptomatisch und noch nicht pathogen. [Lübbert 2014, Goudarzi 2014, Larson 1982, Stoesser 2017, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Die C. difficile-Erkrankung ist neben Alten- und Pflegeeinrichtungen sowie in der ambulanten Praxis vorwiegend im Krankenhaus vorzufinden, wo zudem bei Erwachsenen und bei Kindern in den letzten Jahren eine Steigerung der Inzidenz der Erkrankung sowie auch der Schwere der Erkrankung festzustellen war. [Stoesser 2017, Goudarzi 2014, Weichert 2015] Das hauptsächliche Vorkommen der CDI in Kliniken lässt sich damit erklären, dass hier häufiger Breitspektrum-Antibiotika, Kombinationen verschiedener Antibiotika sowie generell Antibiotika über einen längeren Zeitraum zur Anwendung kommen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Allerdings zeigt sich, wie im Unterabschnitt "Prävention und Hygienemaßnahmen" beschrieben, dass die Antibiotic Stewardship (ABS)-Programme greifen und generell die Anzahl an Neuerkrankungen auf Basis dieser Maßnahmen rückläufig sind. Detaillierte Angaben zu den ABS-Programmen finden sich im zuvor genannten Unterabschnitt.

Neugeborene und Kleinkinder besitzen eine hohe Kolonisierungsrate, aber selten Symptome. Neugeborene im Alter von 0–1 Monaten haben eine *C. difficile*-Trägerrate von 37 % bzw. 30 % von Monat 1 bis Monat 6. Im Alter von 6–12 Monaten sind ca. 14 % der Kinder mit *C. difficile* kolonisiert, und bis zum Alter von 3 Jahren entsprechen die Kolonisierungsraten denen nichthospitalisierter Erwachsener (0–3 %). [Jangi 2010, McDonald 2018, Noor 2018] Eine ältere Untersuchung beschreibt Kolonisierungsraten von 15–63 % bei Neugeborenen, 3–33 % bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren und bis zu 8,3 % bei Kindern über 2 Jahren. [Allen 2014] Die Kolonisierungsraten variieren in unterschiedlichen Quellen beträchtlich und es wird sogar eine Trägerrate von 50–70 % bei gesunden Neugeborenen sowie Kindern bis zum Alter von einem Jahr beschrieben. Bis zum Alter von 2 Jahren sind die Trägerraten konsistenter und liegen zwischen 35 % und 46 %. [Trubiano 2016]

Da eine Testung bei symptomatischen Kindern mit Diarrhö aufgrund der hohen Prävalenz an asymptomatischen Säuglingen erst ab einem Alter von 12 Monaten erfolgen sollte, bleibt unklar, ob eine CDI bei Kindern unter einem Jahr überhaupt diagnostizierbar ist. [Weichert 2015, McDonald 2018]

Als Hauptursache für die Kolonisierung von Kindern wird eine Kontaminierung aus der Umgebung angenommen, nicht aber die Übertragung von der Mutter auf das Kind. [Shim 2014]

Die häufig ausbleibende Symptomatik trotz hoher Kolonisierungsraten bei Säuglingen und Kleinkindern lässt sich damit erklären, dass Säuglinge vollständig resistent gegen die Effekte von Toxin A und B zu sein scheinen. Dieser Effekt wird häufig einer verminderten Rezeptorexpression für Toxine zugeschrieben. [Lees 2016, Weichert 2015, Pothoulakis 2001] Gleichzeitig wird angenommen, dass sie unreife Oberflächenrezeptoren für die Mikroben

besitzen und durch mütterliche Antikörper geschützt sind, die sie transplazentar oder über die Muttermilch erwerben. [Allen 2014] Die Immunglobulin-Fraktionen der Muttermilch hemmen zudem die Bindung des Toxins A an den Rezeptor des Mikrobioms. [Shim 2014] Ab einem Alter von einem Jahr ändert sich das Mikrobiom allmählich zu dem von Erwachsenen, was eine höhere Sensitivität gegen die beiden Toxine bedeutet. [Jangi 2010] Mit steigendem Alter nimmt auch der Schweregrad zu, vermutlich durch Zunahme der mikrobiellen Diversität und einer Annäherung an die Erwachsenen-ähnliche Mikrobiota am Ende der Lebensjahre 3–5. [Chang 2018]

Da eine Manifestation sowie eine Lebensbedrohlichkeit bei Erkrankung eher selten zu beobachten sind, stand eine CDI bei Kindern und Jugendlichen bisher weniger im Fokus. [Weichert 2015] Aus diesem Grund ist die verfügbare Datenlage in der zugrundeliegenden pädiatrischen Population im Vergleich zum erwachsenen Patientenkollektiv limitiert.

Aus dem Abschlussbericht der deutschen nationalen Punkt-Prävalenzerhebung aus dem Jahr 2016, die im Rahmen einer europäischen Prävalenzstudie des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Antibiotikaanwendung durch das Nationale Referenzzentrum (NRZ) durchgeführt wurde, geht hervor, dass CDI in Deutschland (keine spezifische Angabe zu den Einschlusskriterien sowie Differenzierung bezüglich des Alters bekannt) zu den vierthäufigsten nosokomialen Infektionen (Anteil von 10 % an allen nosokomialen Infektionen) gehören. [Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2016] Das Robert Koch-Institut (RKI) ordnete daneben den Erreger *C. difficile* in einer Prioritätenliste von Infektionserregern in die Kategorie "höchste Priorität" ein. In dieser Kategorie sind insgesamt 26 von 127 beurteilten Krankheitserregern aufgenommen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2011]

Neben der Bedeutung im stationären Sektor, weist die CDI auch im ambulanten Bereich mit inzwischen ca. 51 % der pädiatrischen Fälle ein hohes Vorkommen auf. [El-Matary 2019] Auch in einer Studie aus Deutschland von Weil et al. konnte gezeigt werden, dass in Stuhlproben von 703 an Diarrhö erkrankten pädiatrischen Patienten, welche im Jahr 2006 innerhalb eines halben Jahres genommen wurden, bei 66 Patienten Toxine A und B nachgewiesen wurden. Dabei konnte in 53 % der Fälle auf eine im ambulanten Bereich erworbene Infektion geschlossen werden. [Weil 2007] Zusätzlich ist bei der im ambulanten Sektor erworbenen CDI davon auszugehen, dass sie unterdiagnostiziert ist. [Kuijper 2008] Aus den Daten des NRZ ist ebenfalls zu erkennen, dass es sich bei 43,87 % der im Krankenhaus aufgetreten Fälle um mitgebrachte Fälle handelt. Getrennte Angaben für Kinder und Erwachsene liegen in dieser Quelle nicht vor. [Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2019]

#### Symptomatik und Schweregrad

Symptomatik

Wird die Erkrankung der *C. difficile* pathogen, können die Symptome, unabhängig vom Alter, von einer einfachen Irritation der Mukosa, über eine wässrig-breiige Diarrhö mit süßlichfauligem Geruch bis zu einer pseudomembranösen Kolitis (PMK; siehe Abbildung 3), vorwiegend im Sigma und Rektum, reichen. Weniger häufig kommt ein isolierter Befall des Hemikolons vor. [Lübbert 2014]

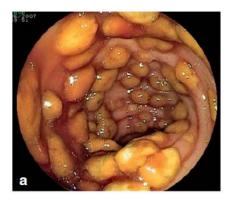


Abbildung 3: Endoskopische Darstellung einer pseudomembranösen Kolitis; entnommen aus [Lübbert 2014]

Typischerweise manifestiert sich das durch C. 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, Weichert 2015] Bei längerem Vorhandensein der Symptomatik kann es deshalb zu Hypoalbuminämie und enteralem Eiweißsyndrom kommen. [Dansinger 1996] Der Stuhl kann auch Schleimbeimengungen und Blut enthalten. Die geschädigte Darmschleimhaut entwickelt sekundäre Fibrinauflagerungen im Sinne der pseudomembranösen Kolitis, die unbehandelt weitere Komplikationen wie ein toxisches Megakolon, Darmperforation, Sepsis bis hin zu Organversagen nach sich ziehen und in seltenen Fällen sogar zum Tod führen kann. [Allerberger 2014, Kaffarnik 2018]

Der Schweregrad der Symptomatik der Erkrankung hängt vorwiegend davon ab, ob eine Antibiotikatherapie stattfand, vorhergehende gastrointestinale Erkrankungen vorlagen oder Eingriffe stattgefunden haben. Zudem ist der Schweregrad abhängig vom immunologischen Status, wie z. B. dem Vorliegen von Antikörpern gegen Enterotoxine. [Kyne 2000]

Die Patienten stehen in der Regel unter einem hohen Leidensdruck, verursacht u. a. durch multiple Durchfälle, Fieber und Schmerzen. Symptome der CDI differieren zwischen Kindern und Erwachsenen nicht wesentlich. Unterschiede bestehen hauptsächlich darin, dass Kinder zwar häufiger ein rasches Auftreten von Symptomen, aber eine kürzere Erkrankungsdauer mit

schnellerer Erholung und weniger Komplikationen als erwachsene Patienten aufweisen. [McFarland 2016] Außerdem steigt die Häufigkeit einer symptomatischen Kolonisierung mit C. difficile mit zunehmendem Alter, sodass sich sehr häufig bei Kindern trotz hoher Kolonisierungsraten nahezu keine symptomatischen Infektionen im ersten Lebensjahr zeigen. [Lees 2016, Weichert 2015, Pothoulakis 2001]

#### Schweregrad

Gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) gilt in Deutschland die Meldepflicht für eine Clostridioides-difficile-Infektion mit klinisch schwerem Verlauf. [Robert Koch-Institut (RKI) 2016, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] So liegt das klinische Bild einer schweren Verlaufsform gemäß der Falldefinition des Robert Koch-Instituts (RKI) vor, wenn mindestens eines der vier nachfolgenden Kriterien eintritt: [Robert Koch-Institut (RKI) 2016]

- "Aufnahme in eine medizinische Einrichtung zur Behandlung einer ambulant erworbenen Clostridium-difficile-Erkrankung,
- Aufnahme oder Verlegung auf eine Intensivstation aufgrund einer Clostridium-difficile-Erkrankung oder ihrer Komplikationen,
- Durchführung eines chirurgischen Eingriffs (z. B. Kolektomie) aufgrund eines Megakolons, einer Darmperforation oder einer Therapie-refraktären Kolitis,
- Tod innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung einer Clostridium-difficile-Erkrankung und Wertung der Clostridium-difficile-Erkrankung als Todesursache oder als zum Tode beitragende Erkrankung."

Die im ambulanten Bereich erworbene Clostridioides-difficile-Erkrankung liegt gemäß des RKI bei einer der beiden nachfolgenden Kriterien vor: [Robert Koch-Institut (RKI) 2016]

- "Symptombeginn vor oder am Tag der stationären Aufnahme oder dem darauffolgenden Tag,
- kein Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung innerhalb der 12 Wochen vor Symptombeginn."

Die beiden amerikanischen Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) / Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) sowie von Surawicz et al. unterscheiden hingegen für Erwachsene die Verlaufsformen mittels unterschiedlicher Parameter und Abstufungen, welche allerdings auch zwischen den Leitlinien differieren (siehe Tabelle 3-2). [McDonald 2018, Surawicz 2013] Als **fulminant** gilt eine CDI zudem dann, wenn diese einen komplikationsbehafteten Verlauf besitzt, charakterisiert durch Ileus, Megakolon, Hypotonie oder Schock. [McDonald 2018]

Tabelle 3-2: Abgrenzung der Verlaufsformen für Erwachsene anhand zweier amerikanischer Leitlinien

Einteilung durch McDonald [McDonald 2018]		Einteilung durch Surawicz [Surawicz 2013]		
Nicht schwer- wiegend	Leukozytenzahl ≤ 15.000/ml, Serum- Kreatinin-Konzentration < 1,5 mg/dl	Mild bis moderat	Diarrhö + jegliche zusätzliche Anzeichen oder Symptome, die nicht auf eine schwere oder komplizierte Erkrankung hindeuten	
Schwer	Leukozytenzahl ≥ 15.000/µl, Serum- Kreatinin-Konzentration > 1,5 mg/dl	Schwer	Serumalbumin < 3 g/dl + Leukozytenzahl ≥ 15.000 Zellen/mm³ oder + Druckempfindlichkeit des Bauchs	
Fulminant	Ileus, Megakolon, Hypotonie oder Schock	Schwer und komplikationsbehaftet	<ul> <li>Eine der folgenden Kriterien:</li> <li>Aufnahme auf Intensivstation wegen CDI</li> <li>Hypotonie mit oder ohne erforderlichen Gebrauch von Vasopressoren</li> <li>Fieber ≥ 38,5 °C</li> <li>Ileus oder bedeutsame Bauchdehnung</li> <li>Änderung des mentalen Status</li> <li>Leukozytenzahl ≥ 35.000 Zellen/mm³ oder Leukozytenzahl</li> <li>&lt; 2.000 Zellen/mm³</li> <li>Serumlaktatwerte &gt; 2,2 mmol/l</li> <li>Organversagen (künstliche Beatmung, Nierenversagen usw.)</li> </ul>	

Bei Kindern kann bisher keine einheitliche Definition zur Einteilung in Schweregrade identifiziert werden. So wurde auch in einer aktuellen Leitlinie zur Behandlung der CDI bei Kindern und Adoleszenten mit Karzinomen sowie pädiatrischen Empfängern einer Stammzelltransplantation festgestellt, dass keine Definitionen für nicht-schwerwiegende und schwere CDI etabliert wurden. [Diorio 2018]

In der post-hoc Analyse der diesem Nutzendossier zugrundeliegenden SUNSHINE-Studie wurden zur Definition eines schweren CDI-Falls – unter Berücksichtigung der Angaben aus der Leitlinie der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) aus dem Jahr 2014 – nachfolgende Parameter herangezogen: [Debast 2014]

- Fieber (> 38,5 Grad Celsius bei Studienbeginn);
- Ausgeprägte Leukozytose (> 15 x 10<sup>9</sup>/l bei Studienbeginn) sowie
- Anstieg des Serum Kreatinins (patientenindividuell)

Da jedoch bekanntermaßen bei Kindern in Abhängigkeit von der Muskelmasse die Schwellenwerte für pathologische Kreatinin-Werte deutlich unterhalb der Werte für erwachsene Patienten liegen (siehe Abbildung 4), wurde bezüglich des Kriteriums Kreatinin eine Einzelfallbetrachtung der Patienten durchgeführt. [Posmyk 2019] So empfehlen die Autoren um Weichert et al. ebenfalls eine altersadaptierte Betrachtung der Kreatinin-Schwellenwerte. [Weichert 2015]

Geschlecht	Normalwerte (nach Alter)	
Männer	unter 50 Jahre: 0,84–1,25 mg/dl ab 50 Jahre: 0,81–1,44 mg/dl	
Frauen	0,66-1,09 mg/dl	
Kinder	1–30 Tage: 0,5–1,2 mg/dl 1–12 Monate: 0,4–0,7 mg/dl 1–3 Jahre: 0,4–0,7 mg/dl 4–6 Jahre: 0,5–0,8 mg/dl 7–9 Jahre: 0,6–0,9 mg/dl 10–12 Jahre: 0,6–1 mg/dl 13–15 Jahre: 0,6–1,2 mg/dl 16–18 Jahre: 0,8–1,4 mg/dl	

Abbildung 4: Normalwerte Kreatinin (im Serum); entnommen aus [Posmyk 2019]

Folglich wurden alle Patienten, die ein oder mehrere der folgenden Kriterien (Fieber > 38,5 Grad Celsius bei Studienbeginn, ausgeprägte Leukozytose > 15 x 10<sup>9</sup>/l bei Studienbeginn und Anstieg des Serum Kreatinins [altersadaptierte Betrachtung]) aufwiesen, als Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf klassifiziert. Patienten wurden im Umkehrschluss als nicht schwerwiegend eingeschätzt, wenn sie keine schwere und/oder rekurrente CDI aufwiesen. Bei einer Rekurrenz handelt es sich um ein wiederholtes Auftreten der Erkrankung (spezifische Definitionen finden sich im nachfolgenden Abschnitt "Rekurrenz der Erkrankung").

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für Erwachsene bereits Definitionen zur Schwere der Verlaufsform bestehen (siehe Tabelle 3-2), für Kinder und Jugendliche liegen jedoch noch keine einheitlichen Definitionen zur Krankheitsschwere vor. [Crews 2015, McDonald 2018] Weiterhin wird im deutschen Raum nur die schwere Verlaufsform explizit definiert, deshalb ist davon auszugehen, dass Patienten mit CDI, welche die RKI-Definition nicht erfüllen, als "mild behandlungsbedürftig" oder "einfach" gelten. [von Braun 2018, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]

#### Ätiologie und Pathogenese sowie Risikofaktoren

Ätiologie und Pathogenese

Die einzelnen Stämme von C. difficile weisen enorme Unterschiede hinsichtlich ihrer Virulenz auf. Aus diesem Grund sind nur die toxinogenen Stämme mit Pathogenitätslokus krankheitsrelevant und folglich mit pathogenen Infektionen assoziiert. [Awad 2014, Lübbert 2014] Je nach Stamm können Quantität und Qualität der Toxinproduktion sowie die Schwere der resultierenden Symptome stark variieren. [Plößner 2007] Verantwortlich für die Pathogenese durch C. difficile sind zwei Toxine, das Enterotoxin A (Toxin A) und das Zytotoxin B (Toxin B), welche vom Inneren der Wirtszellen aus agieren, wohin sie durch einen endozytoseartigen Vorgang gelangen. Das Toxin A fördert die Elektrolytresektion. Das Toxin B, welches vielfach aggressiver (10-fach potenter) als Toxin A ist, führt zu einer Schädigung des Kolonialepithels des Dickdarms. Die beiden Toxine bewirken eine zytotoxische Schädigung der Intestinalzellen und der Kolonschleimhaut. Dies ruft Entzündungen im Darm durch Stimulation der Produktion des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF-α) mit Aktivierung des Nuklearfaktors-kappa-B (NF-κB) hervor und verursacht letztendlich eine Diarrhö und eine Kolitis (siehe Abbildung 5). [Joost 2009, Koon 2018, Goudarzi 2014, Ackermann 2004, Noor 2018] Ein binäres Toxin, das von hypervirulenten Stämmen produziert wird, scheint die toxischen Effekte der Toxine A und B synergistisch zu verstärken, seine Pathogenität ist hingegen noch nicht vollständig aufgeklärt. [Barbut 2005, Noor 2018]

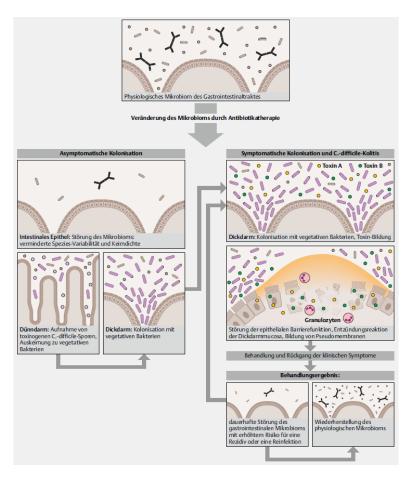


Abbildung 5: Pathogenese und Behandlungsergebnis der CDI; entnommen aus [Kolbe-Busch 2017]

Eine besonders hohe Virulenz wurde bei einem Stamm beobachtet, der in der Restriktions-Endonukleasen-Analyse als Typ BI, in der PCR (Polymerasekettenreaktion) als Ribotyp 027, in der Toxinotypisierung mit dem Toxinotyp III und in der Pulsfeldgelelektrophorese als North American Profile 1 (NAP1) charakterisiert wird. [Kuijper 2006, Kleinkauf 2007]. Der NAP1-Stamm wird in der Literatur als Verursacher einer schweren Erkrankung, einschließlich einer erhöhten Inzidenz einer symptomatischen Infektion im Verhältnis zur Kolonisierung, einer rekurrenten Erkrankung, einer Sepsis, eines toxischen Megakolons, einer Darmperforation und Mortalität, beschrieben. [American Academy of Pediatrics (AAP) 2013] Besonders virulente Stämme zeigen eine erhöhte Expression der Toxine A und B. Sie besitzen die Determinante für das binäre Toxin und sind meist resistent gegenüber Erythromycin sowie gegen Moxifloxacin. Allerdings sind in Deutschland bislang auch andere Ribotyp 027-Isolate identifiziert worden, welche andere Resistenzmuster aufweisen. Bisher überwiegen bei im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen in Deutschland jedoch noch Isolate des Ribotyps 001. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Wie Abbildung 6 verdeutlicht, weisen die unterschiedlichen Ribotypen in Abhängigkeit von den Altersgruppen eine große Diversität auf. So tritt z. B. der virulente Ribotyp 027 bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Patienten fast nie auf. [Weichert 2015]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

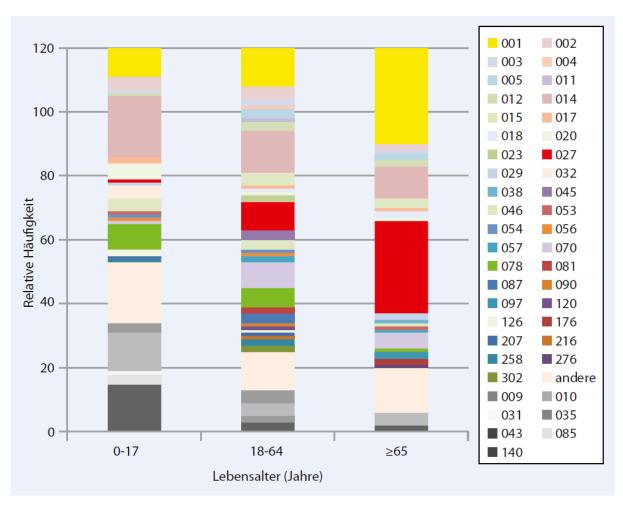


Abbildung 6: Häufigkeiten der unterschiedlichen Ribotypen in Abhängigkeit vom Alter; entnommen aus [Weichert 2015]

Gleichzeitig liegen auch Untersuchungen im pädiatrischen Patientenkollektiv in Deutschland wie auch in den Niederlanden vor, in denen der Ribotyp 027 nicht detektiert wurde. [Simon 2018, van Dorp 2017] Der NAP1-Stamm hat die pädiatrische Population mit niedrigeren Inzidenzraten erreicht als die Erwachsenen (10–19 % vs. > 50 %). [American Academy of Pediatrics (AAP) 2013, Shim 2014] Eine NAP1-assoziierte CDI kommt bei Kindern vor, die weder einer Gesundheitseinrichtung noch antimikrobiellen Agentien ausgesetzt wurden. Ob der NAP1-Stamm wirklich für eine schwerere Erkrankung bei Kindern verantwortlich ist, muss noch untersucht werden. [American Academy of Pediatrics (AAP) 2013] Während der Ribotyp 265 die höchste Prävalenz in der Studie von van Dorp et al. bei Kindern mit 15 % (95 %-KI [8,8 %–24,0 %]) zeigte, war dieser bei Erwachsenen mit 1 % (95 %-KI [0,9 %–1,6 %]) nur sehr selten nachzuweisen. Allerdings konnte dieser Ribotyp überwiegend nur in den Niederlanden sowie Belgien identifiziert werden. Am zweithäufigsten wurde der Stamm NAP4 / Ribotyp 014 (12 %) bei Kindern nachgewiesen. Dies war konsistent mit vorherigen Studien, in denen dieser zu 26 % bzw. 24 % aufgetreten war. [van Dorp 2017]

C. difficile wird durch direkten oder indirekten Kontakt (kontaminierte Hände oder Gegenstände) fäkal-oral übertragen. Der genaue Zeitpunkt der Inkubation ist schwer bestimmbar, da über eine vorherige mögliche asymptomatische Kolonisation häufig keine Information vorliegt. [Lübbert 2014, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Bei der Übertragung der Infektion stellen umweltresistente Sporen, welche in großen Mengen von infizierten Patienten ausgeschieden werden, die wichtigste Infektionsquelle dar. Bei gesunden Menschen schützt das intestinale Mikrobiom vor einer Überwucherung mit Clostridioides difficile. Wird die Mikrobiota z. B. durch Antibiotikaexposition geschädigt, kann sich C. difficile im Darm besonderer Bedeutung dabei sogenannten ausbreiten. Von sind die .,4C"-Antibiotika (Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Clavulansäure). [Lübbert 2014, Fischer 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a, Weichert 2015] Nach einer Antibiotikabehandlung vergehen im Falle einer Ansteckung meist nur wenige Tage, bis Symptome auftreten (siehe nachfolgenden Abschnitt zu den Risikofaktoren). [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]

Eine pathogene *C. difficile*-Infektion liegt somit typischerweise dann vor, wenn es zu einer Überwucherung des Erregers im Darm kommt und sich folglich dies in einer Diarrhö, einem Megakolon oder einem schwerwiegenden Ileus zeigt, sowie entweder ein positives labordiagnostisches Testergebnis einer Stuhlprobe auf den Erreger *C. difficile* vorliegt oder koloskopische oder histopathologische Befunde auf eine PMK hinweisen. [McDonald 2018] Eine Diarrhö ist gemäß der *World Health Organization* (WHO) für Erwachsene und Kinder definiert als loser oder flüssiger Stuhl mit ≥ 3 flüssigen Stühlen innerhalb von 24 Stunden oder häufiger als üblich. [World Health Organization (WHO) 2019] Die nosokomiale *C. difficile*-Infektion liegt dann vor, wenn Symptome innerhalb von vier Wochen nach einem Krankenhausaufenthalt oder > 48 Stunden nach stationärer Aufnahme in Erscheinung treten. [McDonald 2018, Weichert 2015]

Wie Abbildung 5 zeigt, sind nach Behandlungsbeginn der symptomatischen Kolonisation zwei Szenarien denkbar. Im besten Fall kommt es nach kurzer Zeit bereits zur Genesung, das bedeutet zur Wiederherstellung des physiologischen Mikrobioms. [Kolbe-Busch 2017] Gemäß den Angaben des RKI sind die Kriterien für den Erfolg der CDI-Behandlung rein klinisch definiert. Im Vordergrund steht hierbei das klinische Ansprechen, d. h. eine anhaltende Normalisierung von Stuhlfrequenz und -konsistenz im Sinne einer Gesamtheilung. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Jedoch kann es auch zu einer dauerhaften Störung des Mikrobioms kommen, woraus ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder erneute Infektion resultiert. [Kolbe-Busch 2017] Dennoch ist ebenfalls im zweiten Szenario eine vollständige Genesung möglich. Nur in wenigen Fällen ist ein tödlicher Ausgang der Erkrankung zu verzeichnen. So beträgt die generelle Letalität der CDI gerade einmal 1-2 %, kann jedoch im Falle einer pseudomembranösen Kolitis bei fulminantem Verlauf auf 30 % ansteigen. [Plößner 2007, Evermann 2015] Ein Vergleich aus Deutschland ergab für die Jahre 2013 und 2014 weiterhin, dass ein Anteil von weniger als 0,3 % aller Todesfälle CDI-assoziiert war. Getrennte Betrachtungen für Erwachsene und Kinder liegen nicht vor. [Gleich 2017] Weiterhin konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass trotz einer schweren CDI einige Kinder einen günstigen Ausgang der Erkrankung erfuhren. Die Mortalitätsrate lag bei 4 %, im Gegensatz zu 5 % bis 20 % bei Erwachsenen. [Chang 2018] Auch wenn oftmals von einer Steigerung der

Inzidenz bei Kindern die Rede ist, konnte dennoch auf internationaler Ebene festgestellt werden, dass es zu keiner Veränderung der Anteile an komplizierten Fällen sowie der Mortalität kam. [Zilberberg 2010]

Generell muss angemerkt werden, dass die Datenlage zu Kindern, besonders auch auf Deutschland bezogen, sehr begrenzt ist und teilweise ebenfalls im internationalen Raum auf ältere Auswertungen zurückgegriffen werden muss.

#### Risikofaktoren

Eine Clostridioides-difficile-Infektion ist eine im Kindesalter eher selten auftretende Erkrankung [Lees 2016], die Inzidenz erreicht bei Erwachsenen im Alter > 65 Jahre ein Maximum. [Lübbert 2014] Von den Kindern und Jugendlichen mit einer CDI weist ein großer Anteil eine schwere Primärerkrankung, wie beispielweise Tumore oder Immundefekte, Organtransplantationen oder chronischen Komorbiditäten, auf. Daher gehören zu den typischen Risikofaktoren für eine CDI im Kindesalter ein längerer Krankenhausaufenthalt sowie spezifische Komorbiditäten wie Immunsuppression, Krebserkrankung, Hirschsprung Erkrankung, entzündliche Darmerkrankungen sowie der Gebrauch von Protonenpumpen-Inhibitoren und Darmmotilitätshemmern. [El-Matary 2019] Analog zu erwachsenen Patienten spielt jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen die vorangegangene Antibiotikabehandlung, welche das Mikrobiom beeinflusst, die dominierende Rolle für ein Infektionsrisiko. [Lees 2016, Weichert 2015, McFarland 2016]

Praktisch alle Antibiotika, auch wenn diese nur kurzzeitig gegeben werden, können eine CDI begünstigen. 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] So liegt über alle Altersstufen hinweg das Risiko, eine CDI innerhalb von vier Wochen nach der Antibiotikatherapie zu erhalten, sehr hoch. Auswertungen von Kindern mit CDAD zeigen, dass 76 % bis 95 % ein Antibiotikum vier bis acht Wochen vor Symptombeginn verabreicht bekommen haben. [Sandora 2011, Dulęba 2014, Weichert 2015] Antibiotika mit hoher kolitogener Potenz ("4C": Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Clavulansäure) kommen hierbei eine höhere Bedeutung zu, als denjenigen Antibiotika mit geringerer kolitogener Potenz, wie z. B. Tetracycline. [Lübbert 2014, Fischer 2015] Im Rahmen einer pädiatrischen Studie konnte zudem gezeigt werden, dass die Gabe von Chinolon-Antibiotika, zum Beispiel Fluorchinolone, einen negativen Einfluss auf das Auftreten einer CDI Erkrankung im Vergleich zu nicht Chinolon-haltigen Antibiotika haben. [Sandora 2011]

Der protektive Effekt der physiologischen Mikrobiota kann neben Antibiotika auch z. B. durch Chemotherapeutika oder operative Eingriffe gestört werden. [Welge 2008, Simon 2018, Weichert 2015] Eine Studie untersuchte CDI-Fälle in einem onkologischen Zentrum für Kinder in Deutschland. Zwischen den Jahren 2010 und 2013 traten insgesamt 27 CDI-Fälle, darunter ein Drittel schwerer Fälle, auf, mit einem medianen Alter von 8,2 Jahren. Die meisten Kinder

litten unter akuter lymphoblastischer Leukämie oder soliden Tumoren außerhalb des zentralen Nervensystems und nahezu alle erhielten Antibiotika. [Simon 2018]

Zu den Risikofaktoren älterer Kinder gehören neben der antimikrobiellen Therapie, die Verwendung von Protonenpumpenhemmern, wiederholte Einläufe, die Verwendung von Windeln, ein Einführen der Nasensonde über einen längeren Zeitraum, Gastrostomie- und Jejunostomietuben, zugrundeliegende Darmerkrankungen, Operationen des Gastrointestinaltrakts, Niereninsuffizienz und beeinträchtigte humorale Immunität. [American Academy of Pediatrics (AAP) 2013] Die im Krankenhaus erworbene CDI tritt bei älteren Kindern vor allem in Zusammenhang mit Risikofaktoren, wie eine immer wieder erfolgende Krankenhauseinweisung, ein extensiver Antibiotikagebrauch und multiplen Komorbiditäten auf. Zu den Komorbiditäten gehören der primäre oder sekundäre Immundefekt, Morbus Hirschsprung, entzündliche Darmerkrankungen, Mukoviszidose sowie strukturelle oder postoperative Darmerkrankungen. [Trubiano 2016]

Wie bereits beschrieben, wird die CDI häufig – unabhängig vom Alter – nosokomial erworben und im Krankenhaus behandelt. [Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2019] So besteht für stationäre Patienten ein Risiko für eine Kontamination beispielsweise über medizinisches Personal oder Gegenstände. [Kolbe-Busch 2017] Oftmals kann allerdings auch eine Kolonisierung bereits bei Krankenhausaufnahme beobachtet werden. [Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2019]

Innerhalb der Gruppe der Kinder ist die Kolonisierungsrate, wie zuvor ausgeführt, sehr unterschiedlich. Risikobehaftet sind vorwiegend frühgeborene Säuglinge, da das darmassoziierte Abwehrsystem noch unreif, das Mikrobiom noch nicht vollständig ausgebildet und deshalb besonders anfällig bei einer Antibiotikaexposition ist. Äußerst selten werden bei intensivmedizinisch behandelten infizierten Frühgeburten Komplikationen, wie Sepsis, Enterokolitis und akute Hämolyse beobachtet. [Weichert 2015] Auch Säuglinge, die Muttermilch erhalten, weisen niedrigere Kolonisierungsraten auf als Formula-ernährte Kinder. [Tullus 1989, Weichert 2015] Diese Feststellung geht allerdings aus verhältnismäßig alten Studien von Tullus et al. (1989) und Stark et al. (1982) hervor. [Tullus 1989, Stark 1982] Es kommt immer häufiger vor, dass Kinder und Jugendliche ohne Risikofaktoren und außerhalb des Krankenhauses an Symptomen, die durch eine *C. difficile* ausgelöst wurden, leiden. Jedoch werden ambulant erworbene Infektionen oftmals nicht diagnostiziert. [Weichert 2015]

Zusammenfassend treffen nachfolgende Risikofaktoren für *C. difficile*-Infektionen im Kindesund Jugendalter wesentlich zu: [Weichert 2015]

- Antibiotikaexposition und/oder Krankenhausaufenthalt (letzte 4 bis 8 Wochen)
- Komorbiditäten, wie
  - o Immunsuppression (Organtransplantation, "Human-immunodeficiency-virus"-Infektion)
  - o Morbus Hirschsprung, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
  - o Gastrostoma, Jejunostoma
  - o Krebserkrankungen: Chemotherapie (letzte 1 bis 2 Wochen), Solide Nicht-ZNS-Tumoren Antibiotikaexposition bei febriler Neutropenie
- Protonenpumpen- und/oder Darmmotilitätshemmer

#### **Diagnostik**

Die deutsche S2k-Leitlinie "Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple" empfiehlt bei Verdacht eine sensitive Diagnostik auf eine C. difficile-Infektion durchzuführen. [Hagel 2015] Gemäß des RKI soll eine mikrobiologische Diagnostik nur bei symptomatischen Patienten erfolgen, da bei asymptomatischen Patienten ein Nachweis des C. difficile-Erregers bzw. von Toxinen ohne Bedeutung ist. Wegweisende Faktoren, die eine mikrobiologische Diagnostik notwendig machen, sind für eine nosokomial erworbene Diarrhö die Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten 60 Tage, die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (ältere Patienten, Immunsuppression, etc.) sowie eine bereits über drei Tage andauernde Diarrhö (auch außerhalb von Kliniken), welche auf keinen anderen Erreger hindeutet. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Eine Testung bei symptomatischen Kindern mit Diarrhö sollte aufgrund der hohen Prävalenz an asymptomatischen Säuglingen allerdings erst ab einem Alter von 12 Monaten erfolgen, außer es liegt ein Megakolon, PMK oder klinisch signifikante Diarrhö vor, wobei andere Ursachen für die Diarrhö ausgeschlossen werden können. [Weichert 2015, McDonald 2018] Im Alter zwischen 1 und 2 Jahren sollte eine routinemäßige Testung ebenfalls erst dann durchgeführt werden, wenn andere Erkrankungen und Ursachen ausgeschlossen werden können. Bei Kindern (ab 2 bis 3 Jahren) und Jugendlichen wird eine Testung auf CDI empfohlen, wenn ein längeres und verschlimmertes Auftreten der Diarrhö - ohne Hinweise auf eine andere Erkrankung – zu beobachten ist und Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression oder relevante Darmerkrankung) oder weitere Expositionen, Antibiotikatherapie oder der Kontakt mit Gesundheitseinrichtungen, vorliegen. [McDonald 2018, Crobach 2016]

Generell stehen die in Tabelle 3-3 aufgeführten Diagnosemethoden zur Verfügung. Während die Untersuchungsmethode Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Enzym-Immunoassay (EIA) als initialer Suchtest häufig verwendet wird, werden nachfolgend der Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAAT) oder der Toxin-A- und -B-EIA-Test zur Bestätigung der Toxine und damit der CDI herangezogen. Der Goldstandard zur Bestätigung der Erkrankung ist jedoch die anaerobe toxigene Kultur. Der Zellkultur Zytotoxizitätstest kann ebenfalls als Referenztest für Toxine eingesetzt werden, wird jedoch aufgrund seiner Eigenschaften, wie der längeren Befundlaufzeit, selten verwendet. Die Tests weisen neben der unterschiedlichen Einsatzweise und dem unterschiedlichen Zeitpunkt der Durchführung auch divergierende Sensitivitäten und Spezifitäten auf.

Tabelle 3-3: Diagnostische mikrobiologische Tests auf C. difficile [Lübbert 2014]

Untersuchungsmethode	Indikation		
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)-Enzym-Immunoassay (EIA) (TAT < 2 Stunden)	Initialer Suchtest mit hoher Sensitivität und hohem negativen prädiktiven Wert; GDH-positive Proben benötigen obligat einen Bestätigungstest für die toxigene Infektion.		
Toxin-A- und -B-EIA (TAT < 2 Stunden)	<b>Bestätigungstest</b> für die toxigene Infektion bei GDH-positiven Proben (2-Schritt-Algorithmus); Gute Korrelation mit schweren Infektionen bei nur eingeschränkter Sensitivität; Bei negativem Toxin-Nachweis wird eine NAAT empfohlen (3-Schritt-Algorithmus).		
Zellkultur Zytotoxizitätstest, ,,cytotoxin neutralisation assay" (CTNA) (TAT < 24 Stunden)	Referenztest für den Nachweis von Toxinen im Stuhl; Für die Routinediagnostik wird der CTNA aber aufgrund der längeren TAT und der geringen Standardisier- und Automatisierbarkeit kaum eingesetzt.		
NAAT der Toxin-Gene (TAT < 4 Stunden)	<b>Bestätigungstest</b> für die toxigene Infektion. Als Suchtest wird NAAT (z. B. PCR) nicht empfohlen, da auch vermehrt asymptomatische <i>C. difficile</i> -Träger detektiert werden, die nicht behandelt und isoliert werden müssen.		
Anaerobe toxigene Kultur (TAT > 3 Tage)	Diagnostischer Goldstandard als Bestätigungstest für die toxigene Infektion; Eingeschränkte Bedeutung für die Frühdiagnostik der CDI aufgrund der langen TAT; Die Kultur ist Voraussetzung für die Ribotypisierung und die Antibiotika-Resistenztestung bei kritisch kranken Patienten und bei Ausbrüchen.		
Abkürzungen: CTNA: <i>Cytotoxin neutralisation assay;</i> EIA: Enzym-Immunoassay; NAAT: Nukleinsäure-Amplifikationstest (z. B. Polymerasekettenreaktion [PCR]); TAT: <i>Turn-around-time</i> (Befundlaufzeit)			

Internationale Leitlinien empfehlen für den routinemäßigen Einsatz die in Abbildung 7 dargestellte zweistufige Diagnostik. Zunächst soll ein sensitiver Suchtest mittels GDH-EIA durchgeführt werden. Weist dieser einen positiven Nachweis auf eine Kolonisation der *C. difficile* auf, soll ein spezifischer Bestätigungstest (Toxin-A- und -B-EIA-Test oder NAAT) auf die Toxine A und B folgen. [McDonald 2018, Weichert 2015, Crobach 2016, Surawicz 2013] Der EIA stellt die am häufigsten verwendete Testmethode, mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 72 % bis 82 % und einer mittleren Spezifität von 97 % bis 98 % dar. [American Academy of Pediatrics (AAP) 2013] Bei Testungen unter Zuhilfenahme von Stuhlproben ist zu beachten, ungeformten Stuhl zu verwenden. Ansonsten werden asymptomatische Patienten irrtümlich als an CDI erkrankt diagnostiziert. [Kolbe-Busch 2017] Zur Sicherung der Diagnose ist ein einmaliger Nachweis des Erregers bzw. der Toxine ausreichend. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]

Es können grundsätzlich alle Tests in allen Altersstufen angewandt werden, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit aufgrund der bereits beschriebenen Kolonisationsraten erhöht, dass die Diagnose auf Basis der Testung bei Säuglingen und Kleinkindern falsch-positiv ausfällt. [Weichert 2015, Selvaraju 2011, Ota 2012] Das Zweistufenverfahren wird gemäß des RKI in der Routineversorgung noch nicht standardmäßig eingesetzt. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Neben diesen Tests besteht, ebenfalls altersunabhängig, auch die Möglichkeit eine PMK, welche eine der häufigsten Komplikationen einer CDI darstellt, endoskopisch oder histopathologisch nachzuweisen. [Weichert 2015]

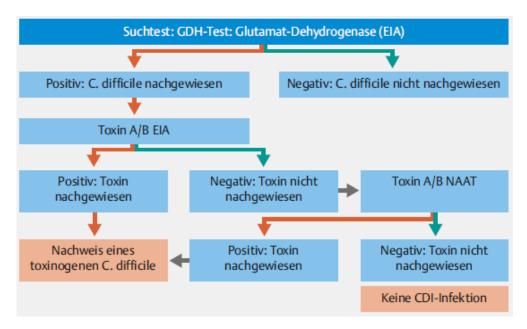


Abbildung 7: Empfohlenes Stufenschema zur Diagnostik von CDI; entnommen aus [Kolbe-Busch 2017]

#### **Therapie**

Asymptomatische Keimträger bedürfen keiner spezifischen Therapie. [Johnson 1992] So erfolgt eine antibiotische Therapie der juvenilen CDI ausschließlich bei symptomatischer Erkrankung. [McFarland 2016] Die wichtigste Maßnahme nach Diagnosestellung ist zunächst, die bisherige Antibiotikatherapie, soweit die klinische Situation des Patienten es zulässt, möglichst abzusetzen. Ansonsten besteht das Risiko eines Rezidivs. [Schneider 2007, Surawicz 2013] In Deutschland stehen mit der S2k-Leitlinie "Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple" sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zu "Gastrointestinale Komplikationen mit einem Schwerpunkt auf Diarrhoe und Colitis, speziell bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen", insgesamt zwei Leitlinien zur Behandlung der CDI zur Verfügung. [Hagel 2015, Schmidt-Hieber 2018] Jedoch enthält keiner der beiden deutschen Leitlinien spezifische Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche. Auf internationaler Ebene kann lediglich eine Leitlinie mit Empfehlungen zur Therapie von Kindern identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die amerikanische Leitlinie der IDSA/SHEA von McDonald et al. aus dem Jahr 2018, deren Empfehlungen der Tabelle 3-4 entnommen werden können und nachfolgend kurz ausgeführt werden.

Tabelle 3-4: Empfehlungen zur Therapie von C. difficile bei Kindern [McDonald 2018]

Klinische Situation	Empfehlungen	Pädiatrische Dosis	Maximal- dosis	Empfehlung	Evidenz
kein schwerer Verlauf	Metronidazol p. o. über 10 Tage oder	7,5 mg/kg/Dosis tid oder qid	500 mg tid oder qid	schwach	niedrig
	Vancomycin p. o. über 10 Tage	10 mg/kg/Dosis qid	125 mg qid	schwach	niedrig
schwerer / fulminanter Verlauf	Vancomycin p. o. oder p. r. über 10 Tage mit oder ohne	10 mg/kg/Dosis qid	500 mg qid	stark	moderat
	Metronidazol i. v. über 10 Tage	10 mg/kg/Dosis tid	500 mg tid	schwach	niedrig
erstes Rezidiv, kein schwerer Verlauf	Metronidazol p. o. über 10 Tage	7,5 mg/kg/Dosis tid or qid	500 mg tid oder qid	schwach	niedrig
	Vancomycin p. o. über 10 Tage	10 mg/kg/Dosis qid	125 mg qid		
	Vancomycin "pulse and taper"a	10 mg/kg/Dosis qid	125 mg qid	schwach	niedrig
multiple	Vancomycin über 10 Tage,	10 mg/kg/Dosis qid	500 mg qid		
Rezidive	gefolgt von Rifaximin über 20 Tage oder	pädiatrische Dosis für Rifaximin nicht verfügbar	400 mg qid	schwach	niedrig
	FMT	_	_	schwach	sehr niedrig

Abkürzungen: FMT: Fecal microbiota transfer; i.v.: intravenös; p.o.: per os; p.r.: per rectal; qid: 4 x täglich; tid: 3 x täglich

Für Kinder sind bei milder CDI Metronidazol oder Vancomycin [jeweils schwache Empfehlung sowie niedrige Evidenz] die Antibiotika der ersten Wahl, bei schweren / fulminanten Fällen wird vor allem Vancomycin [starke Empfehlung, moderate Evidenz] empfohlen. Liegen multiple Rezidive vor, soll Vancomycin gefolgt von Rifaximin [schwache Empfehlung, niedrige Evidenz] oder Stuhlmikroorganismen durch einen fäkalen Mikrobiomtransfer übertragen werden, um ein physiologisches Darmmikrobiom wiederherzustellen [schwache Empfehlung, sehr niedrige Evidenz]. [McDonald 2018] Eine hohe Effektivität dieser Behandlungsmethode konnte dennoch in Studien bereits erwiesen werden. [Cammarota 2015, Kelly 2016, Lee 2016] So zeigen gepoolte Daten aus internationalen Studien ein Therapieansprechen von 89 % nach einer FMT. [Lübbert 2014]

Der Unterschied zu Leitlinienempfehlungen bei Erwachsenen im Gegensatz zu den Kindern liegt vor allem in der Dosierung und der Art der Verabreichung, so ist diese bei Kindern

a: Vancomycin "pulse and taper": 10 mg/kg mit maximal 125 mg 4-mal täglich für 10–14 Tage, dann 10 mg/kg mit maximal 125 mg 2-mal täglich für eine Woche, dann 10 mg/kg mit maximal 125 mg einmal pro Tag für eine Woche und dann 10 mg/kg mit maximal 125 mg alle 2–3 Tage für 2–8 Wochen

niedriger, gewichtsabhängig und wird je nach zur Verfügung stehender Applikationsform gegeben. [McDonald 2018, Ooijevaar 2018, Debast 2014, Hagel 2015, Schmidt-Hieber 2018]

Dies ist in Einklang mit der Leitlinienrecherche des G-BA, in welcher für die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls lediglich die Leitlinie der IDSA / SHEA von McDonald et al. als relevant erachtet wurde. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018]

Zusammenfassend gibt es demnach trotz Behandlungsbedarf bei Kindern und Jugendlichen nur wenige internationale Studien, welche die Therapie der CDI in dieser Population untersuchten sowie nur eine internationale Leitlinie, welche explizit die Therapie von Kindern mit CDI berücksichtigt (siehe Tabelle 3-4). [McDonald 2018, Sammons 2013]

Eine anschauliche Zusammenfassung des klinischen Behandlungspfades bei diagnostizierter CDI kann der Abbildung 8 entnommen werden.

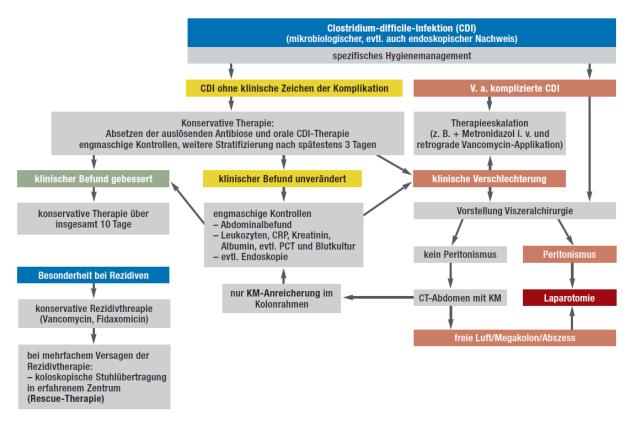


Abbildung 8: Behandlungspfad zur Therapie der CDI bei Erwachsenen [Lübbert 2014]

Zusammenfassend führt bei 15–23 % der symptomatischen Patienten bereits das Absetzen der Antibiotikabehandlung zum Abklingen der Diarrhö innerhalb von zwei bis drei Tagen [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]. Leichte, unkomplizierte Fälle benötigen häufig keine besondere Therapie, da die Genesung schnell einsetzt. [Weichert 2015] Kinder erfahren im Gegensatz zu Erwachsenen weniger häufig und seltener komplizierte Verläufe. [McFarland 2016, Weichert 2015]

#### Rekurrenz der Erkrankung

Eine erneute Infektion ausgehend von *C. difficile*-Erregern kann dann als rekurrent (Rezidiv) bezeichnet werden, wenn neben dem Eintritt erneuter Symptome eine positive Diagnose vorliegt. Vorausgesetzt wird, dass der letzte positive Nachweis jedoch nicht länger als 2 bis 8 Wochen zurückliegt. Erfolgt eine erneute Erkrankung mit positiver Diagnose nach dem Zeitraum von 8 Wochen, wird von einer Neuerkrankung gesprochen. [McDonald 2018, Surawicz 2013, Figueroa 2012]

Patienten, bei denen das Risiko einer erneuten CDI besteht, sind nicht in der Lage, die Mikrobiota auf den normalen Ausgangswert zurückzuführen, was entweder zu einer erneuten Infektion oder zu einer bestehenbleibenden Restinfektion nach der ersten Behandlung führt. Durch die schnellere Vermehrung und Auskeimung der *C. difficile* im Vergleich zur Erholung der normalen Mikrobiota, tritt ein Rezidiv insbesondere dann auf, wenn im Gastrointestinaltrakt trotz Antibiotika-Behandlung *C. difficile* Sporen überleben. Mit Auskeimung der Sporen und Toxinproduktion der vegetativen Zellen beginnt der Zyklus einer CDAD, einschließlich Symptomatik und der Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung, erneut. Gleichzeitig steigt das Risiko für ein Rezidiv mit jeder sich anschließenden Episode. [Fehér 2017, Yacyshyn 2016]

Der Grad der Immunität durch die Bildung von Antikörpern ist zudem eine wichtige Determinante bezüglich des Schutzes gegen ein Wiederauftreten der CDI. Eine Infektion mit dem epidemischen Stamm NAP1/BI/027 ist außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine Rekurrenz verbunden. Faktoren, die mit dem Wiederauftreten des NAP1-Stammes verbunden sind, beruhen auf der Anwesenheit von zusätzlichen Toxinen, wie z. B. dem binären Toxin, einer intrinsischen Antibiotikaresistenz (z. B. gegen Chinolone) und den Faktoren der Sporenbiologie. [Noor 2018] Insgesamt handelt es sich bei über 80 % der Fälle um Rezidive, die durch denselben Stamm ausgelöst werden. Lediglich bei 10 % bis 15 % liegt eine Neuerkrankung mit einem anderen Stamm vor. [Figueroa 2012, von Braun 2018]

In der amerikanischen Studie von Kim et al., welche spezifisch an Kindern durchgeführt wurde, erfuhren 15 % mit einfacher und 31 % mit schwerer Krankheitsausprägung ein Rezidiv. [Kim 2012] Basierend auf einer kanadischen bevölkerungsbezogenen Studie unter Kindern wurde geschlussfolgert, dass eine rekurrente CDI (2-6 Infektionen) verantwortlich für 10,4 % aller CDI-Episoden ist. Kein Unterschied im Auftreten einer Rekurrenz konnte hinsichtlich dem Studienbeginn bzw. der späten Studienphase (2005–2009: 9 % 2010-2015: 11 %; p = 0,8) beobachtet werden. Von den aufgetretenen CDI-Fällen traten 15 % rekurrente Fälle in der Altersgruppe der 13–17-Jährigen auf und nur 7 % in der Alterskategorie zwischen 2 und 12 Jahren, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein (p = 0,14). Zu den Prädiktoren einer Rekurrenz gehörten gemäß Studie das Vorliegen einer Malignität, Diabetes, eine chronische Lebererkrankung bzw. Nierenerkrankung, eine neurodegenerative Erkrankung und eine vorherige Exposition (in den vorherigen drei Monaten) mit einem Antibiotikum vor der CDI. Das Auftreten einer rekurrenten CDI war zudem wahrscheinlicher bei Patienten, die die CDI in einer Gesundheitseinrichtung erworben haben. [El-Matary 2019] In weiteren internationalen Studien wird eine Rekurrenzrate in Höhe von ca. 11 % bis 30 % für Kinder angegeben. [Nicholson 2017, Nicholson 2015, Lo Vecchio 2017] Ein zweites bzw. ein

mehrfaches Rezidiv erfuhren hingegen nur 2 % bis 32 % der Kinder. [Lo Vecchio 2017, Nicholson 2015]

Bezieht man Literatur ohne Fokus auf Kinder ein, werden generell unterschiedliche Anteile eines Rezidivs nach Beendigung der initialen Behandlung angegeben, welche sich in einer Spanne zwischen 15 % bis 42 % befinden. [Lübbert 2014, Weichert 2015, Aslam 2005, Kelly 2008, Cornely 2012, Lowy 2010, McFarland 2016, Noor 2018]. Liegen Risikofaktoren bei den Patienten vor, kann es typischerweise bereits innerhalb der ersten zwei bis sechs Wochen zu einem wiederholten Auftreten der Erkrankung kommen. [Lübbert 2014] Ein zweites Rezidiv erleiden gemäß Literatur wiederum 40 bis 60 % der Patienten. [McFarland 2002, McFarland 1994] Rahmen einer Sekundärdatenanalyse aus Deutschland Auswertungsjahr 2012, welche ebenfalls nicht spezifisch Kinder untersuchte, konnte gezeigt werden, dass 18,2 % ein erstes Rezidiv und davon ausgehend 28,4 % ein zweites sowie 30,2 % ein drittes Rezidiv erfuhren. [Lübbert 2016]

Auch wenn keine deutschen Daten zu Rezidiven bei Kindern vorliegen, so ist zu erwarten, dass Krankheitsrezidive bei Kindern (20 %) geringfügig seltener auftreten als bei erwachsenen Patienten (25 %). [McFarland 2016]

#### Resistenzen

Wie bereits zuvor beschrieben, ist das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs besonders hoch, sobald Sporen in der Mikrobiota verweilen. Dies kann unter anderem durch die Entwicklung von Resistenzen (sekundäre Resistenz) begünstigt werden, wodurch die Erreger über den Verlauf der Zeit weniger sensibel gegenüber den eingesetzten Antibiotika sind. Im Gegensatz dazu resultiert eine primäre Resistenz in einem Nichtansprechen auf die Therapie.

Eine Abnahme des klinischen Ansprechens der CDI auf Antibiotika hat in den letzten zwei Jahrzehnten Bedenken hinsichtlich der möglichen Entwicklung und des Auftretens von Antibiotikaresistenzen hervorgerufen. [Saha 2019, Thorpe 2019] Dies spiegelt sich auch an der steigenden Anzahl an Publikationen mit dieser Fragestellung in den letzten Jahren wider. Bei Betrachtung von systematischen Übersichtsarbeiten ist insgesamt von einer steigenden Entwicklung an Antibiotikaresistenzen auszugehen. [Kapoor 2017, Peng 2017, Saha 2019] Dies trifft gemäß einem aktuellen Review von Peng et al. aus dem Jahr 2018 auch für die derzeit gängigen Behandlungsoptionen Metronidazol und Vancomycin bei einer CDI zu. Für Metronidazol konnte eine allmähliche Steigerung der Resistenzentwicklung beobachtet werden. Zeigte sich im Jahr 2011 lediglich bei 3,6 % der C. difficile-Isolate eine Resistenz gegenüber Metronidazol, so waren es auf Basis einer aktuellen epidemiologischen Untersuchung bereits 15,6 %. Innerhalb des Reviews wurden ebenso Studien mit Nachweis von Vancomycin-Resistenzen berichtet. Der Anteil auf Basis einer amerikanischen Surveillance-Studie wurde dabei mit 17,9 % beziffert. [Peng 2017] In einem kürzlich publizierten systematischem Review von Saha et al, wurde die Resistenzentwicklung vor und nach dem Jahr 2012 anhand der eingeschlossenen Studien mittels einer Meta-Analyse bewertet. Demnach

ergab sich im Vergleich zum Zeitraum vor dem Jahr 2012 eine Zunahme einer Vancomycin-Resistenz um 3,6 % (95 %-KI [2,9 %; 4,2 %], p < 0,0001) nach dem Jahr 2012. Mit Fortsetzung des Vancomycin-Gebrauchs für die Behandlung einer CDI, gleichzeitig jedoch auch in anderen Indikationen, ist eine weitere Resistenzzunahme nicht auszuschließen. [Saha 2019]

Neben den Angaben aus den internationalen Studien sowie publizierten Übersichtsarbeiten können jedoch insbesondere die Daten aus dem Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des RKI Aufschluss über die Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext geben. Ziel der ARS besteht in der Ermittlung und gleichzeitigen Bereitstellung von Referenzdaten zur Resistenzsituation in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland durch eine flächendeckende Surveillance. Die kontinuierliche Erhebung von Resistenzdaten erfolgt laborgestützt (durch Proben aus Laboratorien, medizinischen Versorgungseinrichtungen oder Arztpraxen) für alle klinisch relevanten bakteriellen Erreger. [Noll 2012] Betrachtet man die Daten aus dem Jahr 2017 aus dem ARS des RKI, so ist seit dem Jahr 2014 eine signifikante Steigerung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) zu beobachten. Lag der Anteil von VRE gegenüber Vancomycin im Jahr 2014 noch bei 9,1 %, so betrug dieser im Jahr 2017 bereits 16,5 %. [Ärzteblatt.de 2019]

Zusammenfassend ist insgesamt von einem relevanten Anteil an Resistenzen, u. a. gegenüber Vancomycin, in der deutschen Versorgungssituation auszugehen. Berücksichtigt man, dass Vancomycin im Vergleich zu Metronidazol bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf bevorzugt empfohlen wird [Hagel 2015, McDonald 2018, Schmidt-Hieber 2018], so kommt der Resistenzsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere und nicht zu vernachlässigende Bedeutung zu. Die besondere Bedeutung der gegenwärtigen Resistenzsituation wird ebenfalls, wie im nachfolgenden Abschnitt näher ausgeführt, durch die Etablierung von *Antibiotic Stewardship*-Programmen in den letzten Jahren noch einmal hervorgehoben. Durch einen rationalen und restriktiven Umgang mit Antibiotika, haben diese eine Eindämmung von Antibiotikaresistenzen sowie eine Prävention vor Krankheitserregern zum Ziel.

In diesem Kontext ist herauszustellen, dass Fidaxomicin eine achtfach höhere in vitro-Aktivität gegenüber *C. difficile* im Vergleich zu Vancomycin aufweist. Diese hohe Aktivität in Kombination mit einer minimalen systemischen Resorptionsrate, hohen Konzentrationen im Stuhl und einer sehr begrenzten Aktivität gegenüber anderen Bakterien der Mikrobiota sprechen für das überlegene Profil von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Venugopal 2012, Golan 2012] Zusätzlich zeigen in vitro-Studien, dass sich bei einer CDI nur langsam eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin entwickelt und eine spontane Resistenzentwicklung äußerst selten ist. [Babakhani 2014] Außerdem wurden keine Kreuzresistenzen bei den *C. difficile*-Stämmen festgestellt, die mit Fidaxomicin und anderen Klassen antibakterieller Wirkstoffe in Kontakt waren. [Babakhani 2014] Insgesamt gesehen, lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass eine Resistenzbildung bei CDI gegenüber Fidaxomicin äußerst unwahrscheinlich ist, was unter Berücksichtigung der vorliegenden Resistenzsituation von besonderer Bedeutung ist.

## Prävention und Hygienemaßnahmen

Die wichtigste und wirksamste Maßnahme zur Prävention von Infektionen durch *C. difficile* ist die Beachtung von Hygieneempfehlungen. [von Braun 2018, Gruber 2017] Zunächst hilft eine restriktive Indikationsstellung von antibiotischen Therapien. Zur Vermeidung einer Ausbreitung von *Clostridioides-difficile*-Stämmen im Krankenhaus sind eine frühzeitige Erkennung der Infektion und wirkungsvolle Hygienemaßnahmen besonders wichtig. Diese umfassen Barriere-Maßnahmen, 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 Endoskopen. [Kampf 2008, Robert Koch-Institut (RKI) 2019a] Das RKI empfiehlt im Krankenhaus weiterhin unter anderem folgende Maßnahmen zu ergreifen: [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]

- Hygienemanagement festlegen (ggf. Ausbruchsmanagement)
- Isolierung der Patienten (geeignete räumliche Unterbringung im Einzelzimmer mit eigener Nasszelle)
- Schulung des Pflegepersonals (Sensibilisierung)
- Sorgfältige Händehygiene, das Tragen von Schutzkitteln und Einweghandschuhen, Hände- und Wischdesinfektion der Umgebung des Patienten
- Sachgerechter Transport des symptomatischen Patienten inner- und außerhalb des Krankenhauses
- Sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten sowie Gegenständen des täglichen Bedarfs (z. B. Fieberthermometer, Geschirr, Wäsche und Betten)
- Einweisung von Besuchern durch das Stationspersonal, Einhaltung des Hygienemanagements bei Patientenkontakt
- Sachgerechte Abfallentsorgung
- Verringerung des Antibiotikaeinsatzes
- Lokale CDI-Surveillance in Gesundheitseinrichtungen bzw. Teilnahme an beispielsweise des *C. difficile*-Moduls des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (CDAD-KISS)
- Sicherstellung einer raschen Diagnostik

Diese Maßnahmen sind ebenso Bestandteil der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)-S1-Leitlinie zu Hygienemaßnahmen bei einer CDI, welche eine Checkliste beinhaltet (siehe Tabelle 3-5), sowie auch der amerikanischen Leitlinie der IDSA / SHEA. [McDonald 2018, Gruber 2017]

Eine Übersicht über die derzeit verfügbaren Präventionsstrategien findet sich in Abbildung 9. [von Braun 2018]

Tabelle 3-5: Checkliste zu Hygienemaßnahmen der CDI; entnommen aus [Gruber 2017]

Maßnahmen	Hinweise / Bemerkungen
Isolierung (Kontaktisolierung)	Bei Patienten mit massiven und unkontrollierbaren Durchfällen Einzelzimmerisolierung. Stabilisierten Patienten soll mindestens eine eigene Toilette zur Verfügung stehen. Bei Ausbruchsituationen Kohortenisolierung. Patienten sind zu gründlichem Händewaschen und anschließender Händedesinfektion nach Toilettenbesuch anzuhalten.
Kontaktpersonen	Besucher von isolierten Patienten müssen vom Stationspersonal eingewiesen werden. Bei Patientenkontakt ist ein Schutzkittel zu tragen. Vor Verlassen des Patientenzimmers ist die Schutzkleidung zu entsorgen; die Hände müssen desinfiziert und anschließend gründlich gewaschen werden.
Aufhebung der Isolierung	Die Isolierung soll frühestens 48 Stunden nach Sistieren der Symptomatik beendet werden. Patienten, bei denen eine Kontamination der Umgebung mit Stuhl zu befürchten ist (z. B. verwirrte Patienten), müssen für die Dauer des stationären Aufenthalts isoliert werden. Immunsupprimierte Patienten dürfen nicht mit Trägern von <i>C. difficile</i> , unabhängig von deren klinischer Symptomatik, zusammengelegt werden.
	Vor der Aufhebung der Isolierung sollte der Patient eine gründliche Körperwaschung vornehmen, um auf der Haut anhaftende Sporen zu entfernen. In diesem Zug ist auch eine sorgfältige Desinfektion des Betts und des Schutzbezugs der Matratze sowie ein Wechsel der Bettwäsche vorzunehmen. Alle Flächen sind mit einem RKI- oder VAHgelisteten Desinfektionsmittel mit ausgewiesener sporizider Wirksamkeit unter Beachtung der Einwirkzeit desinfizierend zu reinigen. Die Raumdesinfektion mittels Vernebeln von H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> findet in manchen Krankenhäusern bereits routinemäßig Anwendung und bietet sich zur Ausbruchsbekämpfung an, weil auch schwer zugängliche Bereichen erreicht werden, allerdings ersetzt sie nach jetzigem Kenntnisstand nicht die sorgfältige Wischdesinfektion aller Oberflächen mit einem sporiziden Desinfektionsmittel.
Schutzkleidung	Bei direktem Patientenkontakt, Bettenmachen und Reinigungsarbeiten sind geschlossene, langärmlige <b>Schutzkittel</b> erforderlich, die nach Gebrauch entsorgt werden müssen.  Bei möglicher Exposition mit Exkreten flüssigkeitsdichte Schürze, evtl. auch Mund-Nase-Schutz <b>Einmalhandschuhe</b> sind obligat bei direktem Patientenkontakt (Gesäßbereich, Körperpflege) und Kontakt mit Stuhl sowie mit stuhlkontaminierten Gegenständen (Steckbecken, Bettwäsche) zu verwenden.  Mit bereits kontaminierten Handschuhen dürfen keine weiteren Gegenstände (Steckbeckenspülgerät!) angefasst werden. Benutzte Handschuhe sind im Patientenzimmer zu entsorgen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahmen	Hinweise / Bemerkungen				
Händedesinfektion	<ol> <li>Nach direktem Patientenkontakt, nach Kontakt mit Stuhl, nach Ausziehen der Handschuhe, vor Verlassen des Patientenzimmers: Hygienische Händedesinfektion!</li> </ol>				
	2. Waschen der Hände				
	Da die üblichen alkoholischen Händedesinfektionsmittel gegen bakterielle Sporen unwirksam sind, müssen nach der hygienischen Händedesinfektion die Hände zusätzlich gründlich gewaschen werden.				
Abfälle	Mit infektiösem Material (einschließlich Stuhl) kontaminierte Abfälle unterliegen keiner Regelung als Sonderabfälle. Eine Desinfektion von Ausscheidungen ist nicht erforderlich. Bei der Entsorgung sind alle üblichen Maßnahmen zu berücksichtigen.				
Textilien	Bettwäsche muss nach Verunreinigung, aber mindestens einmal täglich gewechselt werden. Anfallende Schmutzwäsche ist in flüssigkeitsdichten Wäschesäcken im Zimmer zu sammeln und auf direktem Weg zur Wäscherei zu bringen.				
Reinigung und Desinfektion des Patientenzimmers	Eine sorgfältige Reinigung des Zimmers trägt zur Entfernung von Sporen bei. Pflege-Behandlungs- und Untersuchungsmaterialien sowie Medizinprodukte (z. B. Sonographiegerät), die in Kontakt mit dem Patienten oder seinen Ausscheidungen waren, sollten mindestens einmal täglich mit einem Flächendesinfektionsmittel der RKI- oder VAH-Liste mit ausgewiesener sporizider Wirksamkeit desinfizierend gereinigt werden. Bei der laufenden Desinfektion kann zur Reduktion der Geruchsbelastung auch eine niedrigere Konzentration als die für die sporizide Wirksamkeit erforderliche Konzentration für die Schlussdesinfektion gewählt werden. Bei gezielter Desinfektion sind alkoholische Flächendesinfektionsmittel kontraindiziert. Die Reinigungsutensilien sind danach zu entsorgen oder sporizidaufzubereiten.				
Schlussdesinfektion / Ausbruchsgeschehen	Nach Aufhebung der Isolierungsmaßnahmen bzw. während eines Ausbruchsgeschehens muss eine gründliche sporizid desinfizierende Reinigung des Patientenzimmers mit einem RKI- oder VAH-gelistetem Flächendesinfektionsmittel erfolgen. Es ist darauf zu achten, dass die vollständige Einwirkzeit abgewartet wird! Material, das nicht aufbereitet werden kann, muss entsorgt werden				
Transport eines Patienten	Bei symptomatischen Patienten müssen die Zielbereiche im Krankenhaus (z. B. Diagnostik) bzw. die nachfolgenden aufnehmenden Einrichtungen über den Clostridien Befund informiert werden.				
	Für den Transport gelten die Vorgaben der Schutzkleidung sowie die Vorgaben der Schlussdesinfektion.				

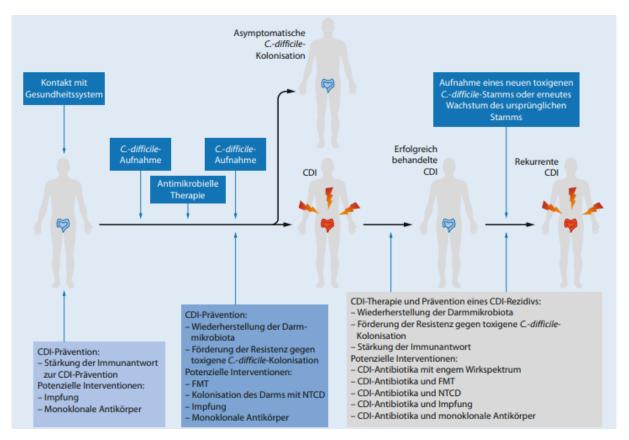


Abbildung 9: Übersicht aller derzeit verfügbaren Strategien für die Therapie und Prävention der CDI [von Braun 2018]

#### Antibiotic Stewardship

Die ABS-Programme gehen auf die im Jahr 1998 stattgefundene Konferenz "The Microbial Threat" in Kopenhagen sowie den EU-Ratsbeschluss zu "Prudent use of antimicrobial agents in human medicine" im Jahr 2001 zurück, in denen erkannt wurde, dass die Notwendigkeit einer Antiinfektiva-Verordnung zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen besteht, um zu einem rationalen Umgang mit Antibiotika zu gelangen. [Akademie für Infektionsmedizin e.V. 2019] Im Jahr 2011 fand zusätzlich eine Novellierung des Infektionsschutzgesetzes statt, welches u. a. Leiter von medizinischen Einrichtungen verpflichtet, die Dokumentation der Art und des Umfangs des Antibiotikaverbrauchs sicherzustellen. [Bonsignore 2018, Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019a] So hat die Teilnahme an ABS in den letzten Jahren auch in Deutschland stark an Bedeutung gewonnen und wird demnach zur Prävention von Krankheitserregern als sehr wichtig erachtet. [von Braun 2018, Weichert 2015, Lübbert 2014, Allerberger 2014, Hagel 2015, Dyar 2017] Hierzu haben auf nationaler Ebene die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI) eine S3-Leitlinie sowie als Ergänzung die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) speziell für Kinder und Jugendliche eine S2k-Leitlinie herausgegeben. [de With 2019, Hübner 2019] Ziel dieser ABS ist es, einen rationalen und restriktiven sowie leitlinienkonformen Antibiotika-Einsatz zu sichern, um unerwünschte Nebeneffekte, wie Krankheitserreger (z. B. C. difficile) und (Multi-) Resistenzen

zu verringern. Dies kann durch ein geeignetes Antibiotikum sowie der Dosierung und Form der Gabe und die Anpassung der Dauer der Therapie sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich ermöglicht werden. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019b] Zur Erreichung des Ziels ist besonders wichtig, ein geeignetes, geschultes ABS-Team zur Verfügung zu stellen. Die S3-Leitlinie der DGI gibt ein Beispiel zum Personalbedarf eines multidisziplinären ABS-Teams in Krankenhäusern, bestehend aus Ärzten (Infektiologe / Facharzt in der Klinik mit ABS-Fortbildung) und Apothekern (Weiterbildung in Infektiologie / Apotheker in der Klinik mit ABS-Fortbildung), in Abhängigkeit der Krankenhausgröße bzw. -typ und des Schwerpunktes vor (siehe Tabelle 3-6). [de With 2019] Gemäß der Leitlinie der DGPI sollte in der Kinderheilkunde dementsprechend ein Pädiater das ABS-Team leiten bzw. mindestens ein Pädiater im Team sein. [Hübner 2019]

Tabelle 3-6: Beispiel für eine Personalbedarfsberechnung des ABS-Teams aus der deutschen S3-Leitlinie für ABS; entnommen aus [de With 2019]

Kliniktyp/-größe <sup>a</sup> und Schwerpunkte <sup>b</sup>	Mindestbedarf (1 VZÄ pro 500 Betten)	Zusatzbedarf (0,5 VZÄ je definiertem Schwerpunkt	Gesamtbedarf (VZÄ)
Universitätsklinikum 1.200 Betten mit Organtransplantationseinheit,			
Hämatologie inkl. allogener Stammzelltransplantation, mit Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin inkl. Neonatologie und eigenen Fachabteilungen für Herzchirurgie und für Neurochirurgie, 5 Intensivstationen	2,4	2,4	4,8
Großes Allgemeinkrankenhaus 700 Betten mit Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin inkl. Neonatologie und eigenen Fachabteilungen für Neurochirurgie, Herzchirurgie, und Orthopädie mit Schwerpunkt Gelenkersatz	1,4	1,0	2,4
Mittleres Allgemeinkrankenhaus 450 Betten mit Orthopädie (Gelenkersatz) als Schwerpunkt	0,9	0,2	1,1
Kleines Allgemeinkrankenhaus 250 Betten ohne Schwerpunkte	0,5	-	0,5

Abkürzung: VZÄ: Vollzeitäquivalent

 $a: ohne\ Ber\"uck sichtigung\ von\ psychiatrischen,\ psychotherapeutisch \ /\ psychosomatischen,\ nuklearmedizinischen\ und\ Rehabilitationsbetten$ 

b: Schwerpunkte können sein: Organtransplantationszentrum bzw. -einheiten, Fachabteilung/Klinik für Hämatologie inkl. allogener Stammzelltransplantation; Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin inkl. Neonatologie; Schwerpunkt im Bereich orthopädischer Gelenkersatz und/oder Herzchirurgie und/oder Neurochirurgie (wenn nur eine (0,2 VZÄ) oder zwei (0,4 VZÄ) der Disziplinen vorhanden sind entsprechende Reduktion); Kliniken mit mehr als 4 intensivmedizinischen Behandlungseinheiten/Stationen oder mehr als 50 Intensivbetten oder einer eigenen (bettenführenden) Fachabteilung Intensivmedizin

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Unterschiedliche Quellen belegen, dass seit Start des ABS-Programms ein Rückgang der CDI-Inzidenz zu verzeichnen ist. Die S2k-Leitlinie der DGPI weist darauf hin, dass neuere Studien bei Erwachsenen zeigten, dass mit Eindämmung des Antibiotika-Verbrauchs ein Rückgang der CDI-Raten um bis zu 77 % erzielt werden konnte. [Hübner 2019] Auch im Rahmen eines Cochrane-Reviews aus dem Jahr 2017 war unter Einbezug von sieben Studien (mit geringer Ergebnissicherheit) einen deutlicher Rückgang der CDI mit einem Median von -49 % (95 %-KI [-81 %; 19 %] zu erkennen. [Davey 2017, Kern 2019] In der ebenfalls im Cochrane-Review zitierten systematischen Übersichtsarbeit von Feazel et al. aus dem Jahr 2014 konnte nach Einschluss von 16 Publikationen ein protektiver Effekt auf die CDI-Inzidenz beobachtet werden. Demnach war das Risiko auf Basis des gepoolten Schätzers unter Beachtung von ABS-Maßnahmen für eine CDI signifikant niedriger (RR = 0.48 (95 %-KI [0.38; 0.62), p < 0.00001). [Feazel 2014] Dies ist in Einklang mit einem systematischen Review von Baur et al. (Berücksichtigung von Publikationen zwischen 1960 und 2016), welcher angab, dass durch ABS-Programme die Inzidenz von C. difficile in Krankenhäusern signifikant sank. [Baur 2017]

Lawes et al. untersuchten die Auswirkung der ABS auf den Verbrauch der sogenannten 4C-Antibiotika sowie auf die Epidemiologie der CDI-Fälle in einer Region in Schottland. Insgesamt konnte unter den im Krankenhaus identifizierten 4.885 Fällen sowie den 1.625 ambulanten Fällen mit einer CDI-Infektion jeweils ein Rückgang des 4C-Antibiotikaverbrauchs um 50 % unter Verwendung von ABS-Programmen beobachtet werden. Zudem schätzten die Autoren um Lawes et al., dass die Prävalenz nach Implementierung des ABS-Programms im Krankenhaus um 68 % und im ambulanten Bereich um 45 % über alle Ribotypen hinweg gesunken ist (siehe Abbildung 10). [Lawes 2017, Graber 2017]

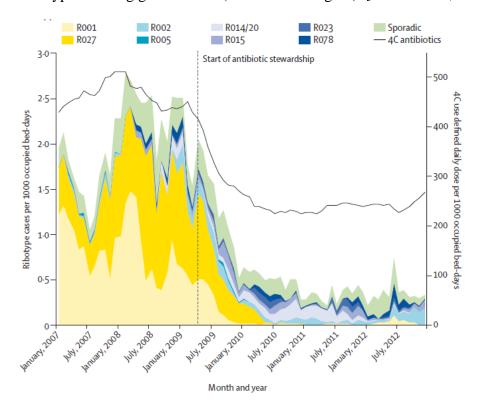


Abbildung 10: Reduktion der CDI durch ABS; in Anlehnung an [Lawes 2017]

Die Reduktion an CDI-Fällen konnte ebenfalls in der schwedischen Studie von Karp et al. nachgewiesen werden. Zwischen 2007 und 2015 gingen die CDI-Fälle in einem Krankhaus von 2,5 auf 1,16 pro 1.000 Aufnahmen (Rückgang um 48 %, p = 0.0014) sowie der Einsatz von Cephalosporinen um mehr als 80 % zurück. In einem vergleichbaren Krankhaus ohne ABS-Programm stiegen hingegen die CDI-Fälle leicht an. [Karp 2019, Kern 2019] Innerhalb der Studie von Kazakova et al. in den USA zwischen 2006 und 2012 in 549 Akutkrankenhäusern konnte nachgewiesen werden, dass eine Korrelation zwischen dem Antibiotikaverbrauch und der Inzidenz an CDI-Fällen besteht. So konnte beispielsweise in Krankenhäusern, welche eine Reduktion des Antibiotika-Verbrauchs von über 30 % berichteten, gleichzeitig ein Rückgang der Inzidenzfälle um 33 % festgestellt werden. [Kern 2019, Kazakova 2019]

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass zukünftig ein weiterer Rückgang der CDI-Fälle aufgrund der stärkeren Umsetzung und Durchdringung von ABS-Programmen zu erwarten ist. Auch wenn bisher noch keine Daten für die Effektivität in der Pädiatrie vorliegen, so kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit des Programmes von Erwachsenen auf Kinder übertragbar ist. [Hübner 2019, Weichert 2015]

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der *Clostridioides-difficile* Erreger stellt die häufigste Ursache einer nosokomialen Diarrhö dar und gehört zudem mit Platz 4 zu den häufigsten auftretenden nosokomialen Infektionen in Deutschland. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a, Behnke 2013] Bei einer CDI kann es sich in Abhängigkeit des Verlaufes sowie des Schweregrades um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung handeln, auch wenn dies bei Kindern und Jugendlichen eher selten zu beobachten ist. [Weichert 2015]

Bedingt durch die hervorgerufene Symptomatik der CDI, welche durch das unkontrollierte Auftreten von akut wässrigen Durchfällen von mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag ausgelöst wird, wird die Erkrankung als sehr belastend für die Patienten wahrgenommen. Darüber hinaus sind die dauerhaften Durchfälle mit weiteren Symptomen und Folgeerkrankungen assoziiert, wie zum Beispiel krampfartigen Unterbauchschmerzen, einer erhöhten Körpertemperatur, einer Leukozytose in Blut und Stuhl, einer Hypoalbuminämie, einem enteralem Eiweißsyndrom bis zu einer PMK, die unbehandelt weitere Komplikationen wie ein toxisches Megakolon, Darmperforation, Sepsis oder Organversagen nach sich ziehen kann. [Allerberger 2014, Dansinger 1996, Kaffarnik 2018, Schneider 2007, Weichert 2015]

Durch die Symptomatik der Erkrankung stehen die Patienten sowie insbesondere Kleinkinder/Kinder und Jugendliche unter einem hohen Leidensdruck. Insbesondere im zugrundeliegenden Patientenkollektiv, in welchen die Patienten oftmals noch eine schwere Grunderkrankung (wie zum Beispiel maligne Erkrankungen, Immundefekte oder weiteres) aufweisen [El-Matary 2019], ist eine CDI als besondere Herausforderung zu werten. Demnach können die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung einer CDI bei Kindern und Jugendlichen wie folgt definiert werden:

- Erzielen einer Heilung der CDI
- Vermeidung des Auftretens von Rezidiven
- Vermeidung einer zusätzlichen Symptomatik/Nebenwirkungen

## Erzielung der Heilung einer CDI

Auch wenn der G-BA in der Erstbewertung zu Fidaxomicin die Gesamtheilung als nicht vergleichbar mit dem Begriff der "Heilung der Erkrankung" im Sinne der AM-NutzenV ansieht [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013], stellt diese aus Sicht von Astellas dennoch das höchste Therapieziel einer infektiösen Erkrankung dar. Der Stellenwert der "Gesamtheilung" ergibt sich beim zugrundeliegenden vulnerablen Patientenkollektiv der Kinder und Jugendlichen insbesondere durch das Sistieren der Diarrhö sowie der damit verbundenen teils schweren Krankheitssymptomatik und Belastung für Patienten und auch deren Eltern / Angehörigen. Gleichzeitig wird der Behandlungserfolg unter anderem durch das Eintreten einer Heilung definiert und charakterisiert. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]

Bisher bilden nationale und internationale Leitlinien hauptsächlich Therapieempfehlungen zur Heilung der CDI bei Erwachsenen ab, der Behandlungsalgorithmus von Kindern und Jugendlichen ist keiner deutschen Leitlinie zu entnehmen [Hagel 2015, Schmidt-Hieber 2018], ebenso enthalten auch die deutschen Fachinformationen teilweise keinen eindeutigen Behandlungshinweis bei Kindern und Jugendlichen (z. B. unterschiedliche Dosierungsangaben bei Metronidazol für Patienten ab 12 Jahren). [Drossapharm GmbH 2019a, Drossapharm GmbH 2019b, B. Braun Melsungen AG 2019, ratiopharm GmbH 2018, Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018] Lediglich eine amerikanische Leitlinie weist Behandlungshinweise für die pädiatrische Patientenpopulation aus. So bilden bislang Metronidazol und Vancomycin, je nach Verlauf der Erkrankung, den Therapiestandard. [McDonald 2018] Ursachen können in der limitierten Datenlage zu initialen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer CDI liegen, denn robuste klinische Daten und die Evidenz für eine vergleichende Wirksamkeit von Metronidazol und Vancomycin fehlen. Es liegen insbesondere keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien der beiden genannten Wirkstoffe bei Kindern und Jugendlichen vor. [McDonald 2018]

Neben der Tatsache, dass ein enormer Bedarf an weiteren Wirkstoffen existiert, die im Rahmen von hochwertigen Studien an Kindern und Jugendlichen untersucht wurden, zeigte sich in den bisher verfügbaren kleineren Studien/Fallberichten zu Metronidazol und Vancomycin, dass nicht alle Patienten auf die derzeitigen Behandlungen ansprechen. So zeigte sich in der Fall-Kontroll-Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2012 an 82 Kindern mit einer CDI ein fehlendes Therapieansprechen unter Metronidazol in Höhe von 10,7 % der untersuchten Kinder. Das Therapieansprechen unter Vancomycin wurde in der Studie nicht untersucht. [Kim 2012] Im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Studie an Kindern und Jugendlichen zwischen 0–18 Jahren von Khanna et al. lag dieser Anteil mit 18 % unter Metronidazol sogar noch etwas höher. Zwar ergab sich bei keinem Patienten unter Vancomycin ein Therapieversagen, allerdings erhielten lediglich 7 Patienten eine Behandlung mit Vancomycin, welches die Aussagekraft limitiert. [Khanna 2013]

Es wird angenommen, dass mittels der derzeitigen Behandlungsoptionen in etwa 90 % der gegenwärtigen akuten CDI-Infektionen dieselben bewältigt werden können, allerdings ist das Therapieversagen das bedeutendste Problem im Management von erwachsenen und pädiatrischen CDI-Patienten. [Lo Vecchio 2017]

Neben der besonderen Bedeutung der Heilung ist es jedoch gleichzeitig von Relevanz, dass das mögliche Eintreten von Rezidiven durch die Behandlung verhindert wird.

## Vermeidung des Auftretens von Rezidiven

Ein Rezidiv der Erkrankung stellt für die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine hohe Belastung dar. Es kommt innerhalb eines kurzen Zeitraumes erneut zu einer Verschlechterung des Zustandes sowie der Lebensqualität des Erkrankten aufgrund der CDI-spezifischen Symptomatik. Weiterhin können aus dem Rezidiv Komplikationen (z. B. Darmperforation, Megakolon) entstehen, die mit einer höheren Krankheitsschwere und einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. [McDonald 2018, Lo Vecchio 2017]

Bei CDI-Patienten kann innerhalb sehr kurzer Zeit, oftmals bereits nach bis zu zwei bis sechs Wochen nach Ersterkrankung in Abhängigkeit von Risikofaktoren, ein Rezidiv der Erkrankung auftreten. [Lübbert 2014] In der zuvor angeführten amerikanischen Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2012, welche spezifisch an Kindern durchgeführt wurde, erfuhren 15 % mit milder und 31 % der Kinder mit schwerer Krankheitsausprägung ein Rezidiv. [Kim 2012] Es ist zu beobachten, das mit jedem Rezidiv auch das Risiko für eine erneute Episode steigt. [Fehér 2017, Yacyshyn 2016] So zeigte sich im Rahmen einer retrospektiven pädiatrischen Studie bei 22 % ein einfaches Rezidiv sowie bei 32 % das Auftreten von multiplen Rezidiven. [Nicholson 2015]

Demnach besteht ein großer Bedarf an Therapieoptionen, die das Auftreten von einfachen und nachfolgend möglichen multiplen Rezidiven effektiv verhindern.

## Vermeidung einer zusätzlichen Symptomatik/Nebenwirkungen

Das Anwendungsgebiet von Fidaxomicin wird charakterisiert durch eine äußerst vulnerable Patientengruppe, von denen ein Großteil der Kinder und Jugendlichen gleichzeitig an einer schweren Primärerkrankung, wie zum Beispiel onkologischen Krankheiten, Immundefekten, Organtransplantationen oder chronischen Komorbiditäten leidet. [El-Matary 2019, Hübner 2019] Gemäß Studien liegt bei mindestens 67–69 % der Kinder und Jugendlichen eine relevante Komorbidität vor. [Weichert 2015] Dies bedeutet, dass die Kinder und Jugendlichen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Primärerkrankung immungeschwächt und hospitalisiert sind, möglicherweise bereits stark medikamentös (vor)behandelt wurden und gegebenenfalls unter Nebenwirkungen ihrer Grunderkrankung leiden.

Daher ist es von großer Bedeutung, dass die eingesetzten Wirkstoffe zur Behandlung der CDI ein positives Sicherheitsprofil aufweisen und zu keiner erhöhten Belastung aufgrund produktspezifischer Nebenwirkungen führen.

#### Beitrag von Fidaxomicin zur Verbesserung der Versorgungssituation

Mit der Zulassung von Fidaxomicin zur Behandlung von Patienten < 18 Jahren mit einer CDI-Infektion, steht der erste Wirkstoff in diesem Patientenkollektiv zur Verfügung, welcher im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht wurde. Innerhalb dieser Studie konnte gegenüber einem der derzeitigen Behandlungsstandards, Vancomycin, eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Rate an Heilungen erzielt werden. Gleichzeitig senkte Fidaxomicin – analog der bereits zugelassenen Erwachsenenindikation – das Rezidivrisiko bei Kindern und Jugendlichen statistisch signifikant und zeigte sich zudem vorteilhaft bei der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs. Neben der gesamten Studienpopulation waren diese Effekte insbesondere auch im Patientenkollektiv mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf zu beobachten. Insgesamt zeigte sich damit der Behandlungseffekt von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen konsistent zu denen der Erwachsenen.

Gleichzeitig steht mit der Zulassung von Fidaxomicin für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ein bereits bekannter und etablierter Wirkstoff zur Verfügung. Fidaxomicin ist bei erwachsenen Patienten bereits seit Ende des Jahres 2011 zugelassen, wodurch das Sicherheitsprofil sowie der Umgang mit dem Wirkstoff bereits seit Jahren erprobt ist. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020b, Astellas Pharma Europe B.V. 2020a] Im Rahmen der pädiatrischen Zulassung sind keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen bei einem generell sehr verträglichem Nebenwirkungsprofil von Fidaxomicin aufgetreten.

Insgesamt bietet Fidaxomicin daher für das pädiatrische Patientenkollektiv eine im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie untersuchte wichtige Behandlungsoption, welche einem breiten Behandlungsspektrum (sowohl milde behandlungspflichtige sowie schwere und/oder rekurrente Fälle) hohe Chancen auf eine Heilung bei signifikant niedrigeren Rezidivraten ermöglicht.

## 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die dem Dossier zugrundeliegende Zielpopulation umfasst pädiatrische Patienten (< 18 Jahren) zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *C. difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD).

In der ICD-10-GM, wird eine *C. difficile*-Infektion unter der Kategorie A04.7 ("Enterokolitis durch *Clostridium difficile*") kodiert, welche sich, wie in Tabelle 3-1 dargestellt, weiter aufschlüsselt.

Tabelle 3-7: Kodierung der *C. difficile* anhand ICD-10-GM, Version 2019 [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018a, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018b]

Code	Bezeichnung
A04.7-	Enterokolitis durch Clostridium difficile Lebensmittelvergiftung durch Clostridium difficile Pseudomembranöse Kolitis Soll eine rekurrente Infektion mit Clostridium difficile angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer (U69.40!) zu benutzen.
A04.70	Enterokolitis durch Clostridium difficile ohne Megakolon, ohne sonstige Organkomplikationen
A04.71	Enterokolitis durch <i>Clostridium difficile</i> ohne Megakolon, mit sonstigen Organkomplikationen <i>Benutze</i> (eine) zusätzliche Schlüsselnummer(n), um (eine) infektionsbedingte Organkomplikation(en) anzugeben.
A04.72	Enterokolitis durch Clostridium difficile mit Megakolon, ohne sonstige Organkomplikationen
A04.73	Enterokolitis durch <i>Clostridium difficile</i> mit Megakolon, mit sonstigen Organkomplikationen Benutze (eine) zusätzliche Schlüsselnummer(n), um (eine) infektionsbedingte Organkomplikation(en) anzugeben.
A04.79	Enterokolitis durch Clostridium difficile, nicht näher bezeichnet
U69.40!	Rekurrente Infektion mit Clostridium difficile Hinweis: Die Schlüsselnummer dient der Spezifizierung einer Infektion mit Clostridium difficile als rekurrente Infektion. Der jeweilige Zeitraum, in dem eine wieder aufgetretene Infektion als rekurrent zu bezeichnen ist, richtet sich nach den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI).

Trotz dieser Möglichkeit der differenzierten Erfassung der CDI (z. B. rekurrente Fälle) seit dem Jahr 2016, können derzeit lediglich epidemiologische Daten auf übergeordneter Ebene (A04.7 ["Enterokolitis durch *Clostridium difficile*"]) beim RKI und dem Statistischen Bundesamt (DESTATIS) abgefragt werden. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz einer *C.-difficile*-Infektion bei Kindern / Jugendlichen (< 18 Jahre) ist generell sehr limitiert. So liegen keine Daten zur Prävalenz in Deutschland für das spezifische Patientenkollektiv der pädiatrischen Patienten mit einer CDI-Erkrankung vor. Angaben zur Inzidenz können zwar den Diagnosedaten der Krankenhäuser zu allen CDI-Fällen sowie der schweren Fälle aufgrund der Meldepflicht (gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 des Infektionsschutzgesetzes) entnommen werden, decken jedoch primär den stationären Sektor ab – auch wenn die CDI ambulant erworben sein kann. Nachfolgende Auflistung gibt einen Überblick über die identifizierten Quellen zu epidemiologischen Daten der CDI-Fälle im Kindesalter in Deutschland:

#### • Inzidenz

- o Alle Fälle einer Enterokolitis durch *C. difficile* (ICD-10-GM A04.7) DESTATIS
  - Milde Fälle einer CDI keine Daten vorhanden
  - Schwere Fälle einer CDI RKI
  - Rekurrente Fälle einer CDI keine Daten vorhanden
- Prävalenz
  - Keine Daten vorhanden
- Mortalität
  - o Alle Fälle einer Enterokolitis durch *C. difficile* (ICD-10-GM A04.7) DESTATIS

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Quellen, kann eine Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 ausschließlich auf einem inzidenzbasierten Modell durchgeführt werden. Grundlage dieses Modelles sollen demnach die im nachfolgenden beschriebenen Daten des DESTATIS bilden.

#### **Inzidenz**

Mittels einer Datenbankabfrage beim DESTATIS konnten die Diagnosedaten von im stationären Bereich behandelten Kindern und Jugendlichen mit einer CDI für die Jahre 2000 bis 2017 ermittelt werden (siehe Tabelle 3-8). Die Abfrage ermöglichte eine Differenzierung nach Alter, welche jedoch durch feste Altersstufen von 5 Jahren vorgegeben war. In der Folge beinhalten die Zahlen zur Inzidenz ebenfalls die aufgetretenen CDI-Fälle der 18 bis < 20-Jährigen, wodurch es zu einer leichten Überschätzung im Vergleich zur zugrundeliegenden Zielpopulation (< 18 Jahre) kommt. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass es sich um die Anzahl an CDI-Fällen pro Jahr handelt, welche nicht mit der Anzahl an Patienten, die eine CDI entwickeln, gleichzusetzen ist. Die Anzahl an CDI-Fällen enthält demnach auch die Anzahl an Patienten mit rekurrenten CDI Verläufen, was zu einer weiteren Überschätzung der Inzidenz führt. Zudem weist die Inzidenz ausschließlich die Diagnosedaten in Krankenhäusern aus. Spezifische Inzidenzen für den ambulanten Sektor können öffentlichen Quellen nicht entnommen werden.

Tabelle 3-8: Alle Fälle einer Enterokolitis durch *C. difficile*: Diagnosedaten in Krankenhäusern mit A04.7 Enterokolitis durch *C. difficile*, differenziert nach Alter in den Jahren 2000 bis 2017 [Statistisches Bundesamt 2020a]

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Unter 1 Jahr	13	25	26	46	49	59	90	132	142
1 Jahr bis < 5 Jahre	15	14	27	34	46	38	84	88	121
5 bis < 10 Jahre	5	8	8	13	19	26	50	35	64
10 bis < 15 Jahre	2	2	6	14	20	26	41	38	54
15 bis < 20 Jahre	20	22	18	40	54	77	127	145	192
Gesamt	55	71	85	147	188	226	392	438	573
Altersgruppe	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Unter 1 Jahr	76	142	130	122	131	146	150	119	101
1 Jahr bis < 5 Jahre	83	119	156	130	128	145	179	159	177
5 bis < 10 Jahre	35	44	53	50	40	62	52	60	74
10 bis < 15 Jahre	46	46	66	61	40	55	66	60	55
15 bis < 20 Jahre	169	162	199	173	148	206	212	186	188
Gesamt	409	513	604	536	487	614	659	584	595

Insgesamt kam es gemäß Tabelle 3-8 zwischen dem Jahr 2000 und 2017 zu einem starken Anstieg an CDI-Fällen bei Patienten < 20 Jahren. Bei genauer Betrachtung lässt sich ein stetiger Anstieg bis zum Jahr 2008 mit anschließender Stabilisierung des Niveaus beobachten. Neugeborene / Säuglinge (< 1 Jahr) sowie Kleinkinder (1 Jahr bis unter 5 Jahre) waren über die

Jahre 2000 bis 2017 mit am häufigsten von einer CDI betroffen. In den Alterskategorien der 5 bis < 10-Jährigen sowie der 10 bis < 15-Jährigen war das Auftreten einer CDI rückläufig, bevor die Inzidenz beim Übergang ins Erwachsenenalter wieder zunahm (siehe Tabelle 3-8). Mögliche Gründe hierfür sind die erhöhte Kolonisierung von toxigenen und nicht-toxigenen *C. difficile*-Stämmen im Kindesalter sowie die Zunahme der Häufigkeit von CDAD-Fällen bei Erwachsenen. [Weichert 2015]

Neben den Diagnosedaten des statistischen Bundesamtes sind mittels Datenbankabfrage beim Robert Koch-Institut (SurvStat@RKI 2.0), die meldepflichtigen schweren Krankheitsfälle und Erregernachweise bei Kindern und Erwachsenen gemäß dem IfSG abrufbar. Der Nachweis einer CDI und CDAD wird über das Gesundheitsamt oder die Landesstelle gemeldet. Aus der Datenbank können für die Krankheit "*Clostridioides difficile*" Altersgruppierungen in einem 1-Jahresintervall abgefragt werden. In der nachfolgenden Tabelle 3-9 sind die Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 dargestellt.

Tabelle 3-9: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [Robert Koch-Institut (RKI) 2020]

Abfragezeitpunkt	14.01.2020			
Meldeweg	Über Gesundheitsamt und Landesstelle			
Filtereinstellung	Meldepflicht/Krankheit/Erreger – Meldepflicht: Gemäß IfSG Meldepflicht/Krankheit/Erreger – Krankheit: Clostridioides difficile Meldejahr: 2009–2020 Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle (A0000–A1717)			
Zeilenmerkmal	Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle (A0000–A1717)			
Spaltenmerkmal	Meldejahr			
Datenstand	Jüngst publiziert			

Aus den Daten ist nicht abzuleiten, in welchen Fällen eine Meldung aus dem ambulanten bzw. stationären Sektor erfolgte. Auch eine Erfassung von möglichen rekurrenten schweren Verlaufsformen kann nicht unmittelbar abgelesen werden. Demnach wurden insgesamt 50 schwer verlaufende CDI bzw. CDAD-Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter für das Jahr 2019 gemeldet. Für das Jahr 2020 lagen zum Stichtag der Abfrage noch keine CDI bzw. CDAD-Erkrankungsmeldungen für Kinder und Jugendliche vor. Wie der Tabelle 3-10 entnommen werden kann, waren über die Jahre 2009 – 2019 mehr Kleinkinder als Jugendliche von einem schweren Verlauf einer CDI betroffen. Die meisten Fälle können der Altersgruppe < 1 Jahr zugeordnet werden. Zudem fällt auf, dass seit dem Jahr 2016, in welchem explizite Meldekriterien für eine *C. difficile*-Infektion definiert wurden, ein stärkerer Anstieg einer schwer verlaufenden CDI zu beobachten ist. Dennoch geht aus einem Gesundheitsbericht des Landes Sachsen hervor, dass die Erfassung der Daten beim RKI Unvollständigkeiten

aufweisen. [Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen 2011]

Tabelle 3-10: Schwere Fälle einer CDI: Neuerkrankungen einer schwer verlaufenden CDI bzw. CDAD, differenziert nach Alter in den Jahren 2009 bis 2020 [Robert Koch-Institut (RKI) 2020]

Alters- gruppe	Meldejahr											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
< 1 Jahr	2	2	5	14	4	2	7	11	4	14	13	_
< 2 Jahre	-	-	-	2	_	1	2	3	4	5	12	_
< 3 Jahre	-	-	2	_	1	-	2	1	2	7	2	_
< 4 Jahre	1	ı	ı	-	-	1			2	3	3	-
< 5 Jahre	Ī	ı	I	_	1	-	_	3	1	1	3	_
< 6 Jahre	3	2	ı	1	-	-		1	1	1	3	-
< 7 Jahre	-	1	-	_	_	1	-	1	_	2	_	_
< 8 Jahre	Í	ı	1	-	-	1			_	_	2	-
< 9 Jahre	1	ı	I	_	_	-	_	1	1	1	1	_
< 10 Jahre	Ī	ı	I	_	_	-	_	_	_	1		_
< 11 Jahre	ı	1	1	_	_	-	_	_	2	1	1	_
< 12 Jahre	Í	ı	I	1	-	1	_	_	_	1	2	-
< 13 Jahre	Ī	-	-	_	_	-	2	1	_	1	_	_
< 14 Jahre	Ī	-	-	_	_	1	_	_	4	1	_	_
< 15 Jahre	Ī	1	-	_	_	_	1	_	3	2	1	_
< 16 Jahre	1	2	-	_	_	_	1	1	3	2	2	_
< 17 Jahre	-	-	1	_	_	_	1	1	2	1	2	_
< 18 Jahre	1	1	1	_	_	-	1	3	2	3	3	_
Gesamt	8	9	9	18	6	8	17	27	31	47	50	_

Neben der im Infektionsschutzgesetz geregelten Meldepflicht hat Sachsen seit dem Jahr 2002 als einziges Bundesland eine generelle Meldeplicht von *C. difficile*-Infektionen. [Burckhardt 2008] Von den insgesamt 3.948 gemeldeten Infektionen im Jahr 2018, wiesen 172 Infektionen einen schweren Verlauf auf und 64 Infektionen führten zum Tod. Eine Zuordnung der Infektionen auf Kinder und Jugendliche ist nicht möglich, da diese nicht separat ausgewiesen werden. [Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen 2019]

Zusammenfassend zeigt sich, dass die vorliegenden Angaben zur Inzidenz auf Basis des DESTATIS sowie des RKI stark voneinander abweichen, obwohl beide Quellen vorwiegend die Inzidenz der Kinder und Jugendlichen im stationären Sektor abbilden. Die Miterfassung von milden Verlaufsformen sowie rekurrenten Krankheitsfällen beim DESTATIS im

Gegensatz zum RKI kann jedoch vermutlich nicht allein zu dieser großen Diskrepanz beitragen. So deuten die Zahlen und Angaben aus dem Landesbericht Sachsen daraufhin, dass der Erfassungsgrad bei den Daten des RKI für schwere Verlaufsformen unvollständig ist. Spezifische Ursachen hierfür sind jedoch nicht verfügbar. Unbekannt ist auch der Meldungsgrad bei pädiatrischen Patienten mit einer schweren Primärerkrankung. Basierend auf diesen Unsicherheiten scheinen die Daten des RKI zur Abbildung der schweren CDI-Fälle im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nur bedingt belastbar zu sein.

Detaillierte Angaben zum Auftreten einer Rekurrenz bei Kindern und Jugendlichen, welche in etwa bei 20 % dieser auftreten, können dem Abschnitt 3.2.1 "Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation" entnommen werden. Die wenigen verfügbaren Angaben und Zahlen beziehen sich auf internationale Publikationen, Angaben zur Rekurrenz bei Kindern in Deutschland fehlen gänzlich.

#### Mortalität

Angaben zur Mortalität bei einer CDI-Erkrankung im Kindesalter in Deutschland gehen aus der Datenabfrage beim Statistischen Bundesamt hervor und sind in Tabelle 3-11 dargestellt. Die Zahl der Sterbefälle durch eine Enterokolitis war im Zeitraum von 1998 bis 2016 sehr gering und es konnten maximal zwei Todesfälle pro Jahr registriert werden. Ein Anstieg der Todesfälle war nicht zu verzeichnen. Im Jahr 1999 und 2007 wurde von je einem Todesfall in der Alterskategorie 5 bis unter 10 Jahre berichtet. In den Jahren 2001, 2002, 2007–2011 und 2013 starben ausschließlich Kleinkinder (< 1 Jahr) an der Erkrankung. In den Jahren 2015 und 2016 sind insgesamt 3 Personen im Alter zwischen 1 und 4 Jahren an einer Enterokolitis durch *C. difficile* gestorben. Bei Jugendlichen (15 bis unter 20 Jahre) wurden insgesamt 3 Todesfälle im Zeitraum von 1998 bis 2016 gemeldet. Im Jahr 2017 verstarb gemäß des Statistischen Bundesamts kein CDI-Patient unter 20 Jahren.

Folglich stellt die CDI-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen keine Erkrankung dar, welche durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet ist.

Tabelle 3-11: Sterbefälle von Patienten mit Enterokolitis durch *Clostridioides difficile*, differenziert nach Alter in den Jahren 1998 bis 2017 [Statistisches Bundesamt 2020b]

Altersgruppe	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Unter 1 Jahr	_	_	_	1	1	_	_	_	_	1
1 Jahr bis < 5 Jahre	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
5 bis < 10 Jahre	_	1	_	_	_	_	-	_	-	1
10 bis < 15 Jahre	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
15 bis < 20 Jahre	_	_	_	_	_	_	_	_	1	_
				•			•		•	
Altersgruppe	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Unter 1 Jahr	1	1	1	1	_	1	_	_	_	_
1 Jahr bis < 5 Jahre	_	-	_	_	_	_	_	2	1	_
5 bis < 10 Jahre	_		_		_	_	-			_
10 bis < 15 Jahre	_	-	_	_	_	_		_	-	_
15 bis < 20 Jahre	_	_	1	_	_	_	_	-	1	_

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Offizielle Daten zur zukünftigen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz einer *Clostridioides-difficile*-Infektion liegen nicht vor. Aufgrund der zuvor beschriebenen limitierten Datenlage im Kindes- und Jugendalter in Deutschland, kann daher lediglich eine Schätzung für die nächsten Jahre basierend auf der Inzidenz – differenziert für alle Fälle sowie derer mit schwerem Verlauf der Erkrankung – erfolgen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass es sich bei den Daten des statistischen Bundesamtes sowie des Robert Koch-Institutes um Diagnose-Fälle handelt, welche nicht deckungsgleich mit der tatsächlichen Anzahl an Neuerkrankungen ist. Während die letzten verfügbaren Daten zu den Diagnosedaten des DESTATIS auf eine stabile Spanne bis maximal einer sehr langsamen Zunahme hindeuten, würde man bei Extrapolation der CDI-Fälle mit einem schweren Verlauf von einer steigenden Tendenz ausgehen. Allerdings führen, wie im Abschnitt 3.2.1 "Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation" beschrieben, die ABS-Programme bei Erwachsenen in zahlreichen Studien und auch im Rahmen von Meta-Analysen zu einem nachweislichen Rückgang der CDI. [Baur 2017, Lawes 2017, Davey 2017, Kern 2019, Karp 2019, Kazakova 2019, NN 2019] Zur Wirksamkeit der ABS-Programme bei Kindern liegt gegenwärtig nur eine Kohortenstudie vor, welche die Inzidenzdichte der CDI im stationären Bereich untersucht hat. [NN 2019] Demnach konnte mittels ABS-Programm die Rate einer nosokomial erworbenen CDI signifikant reduziert werden. [Hurst 2016] Auch wenn derzeit lediglich die Ergebnisse einer einzelnen Studie verfügbar sind, kann ebenso bei Kindern und Jugendlichen ein Rückgang der CDI durch Implementierung von ABS-Programmen zu erwarten sein. Unter Berücksichtigung einer potenziell leicht steigenden Anzahl an CDI-Fällen sowie ersten Hinweisen eines Rückgangs der CDI durch Implementierung von ABS-Programmen in der Pädiatrie, wird insgesamt eine gleichbleibende Patientenzahl in den kommenden Jahren seitens Astellas als am wahrscheinlichsten angesehen.

Nachfolgend wird demnach durch Heranziehen des Mittelwertes der letzten fünf Jahre (2013–2017) für alle Fälle (DESTATIS) bzw. der letzten vier Jahre (2016–2019) seit Einführung genauer Meldekriterien hinsichtlich der schweren CDI-Fälle für die Änderung in den nächsten 5 Jahren zur Ermittlung der Inzidenz eine sehr konservative Schätzung herangezogen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Veränderung der Inzidenz der CDI zwischen den Jahren 2013 und 2019 sowie der Vorhersage bis zum Jahr 2024 ohne Berücksichtigung der Wirksamkeit von ABS-Programmen

Jahr	Diagnosedaten CDI [Statistisches Bundesamt 2020a]	Neuerkrankungen CDI mit schwerem Verlauf [Robert Koch-Institut (RKI) 2020]
2013	487	
2014	614	
2015	659	
2016	584	27
2017	595	31
2018		47
2019		50
Mittelwert	588	39
2020	588	39
2021	588	39
2022	588	39
2023	588	39
2024	588	39

## 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	384 (milder Verlauf 173: schwerer und/oder rekurrenter Verlauf: 211)	337 (milder Verlauf 152: schwerer und/oder rekurrenter Verlauf: 185)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation kann aufgrund der zuvor beschriebenen und im nachfolgenden ausgeführten limitierten Datenlage sowie den getroffenen Annahmen zu Patienten < 18 Jahren mit einer *Clostridioides-difficile-Infektion* lediglich eine Schätzung darstellen, da ansonsten keine adäquate Methode sowie exakte offizielle Daten zur Verfügung stehen.

Die Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die Herleitungsschritte, welche ausgehend von den kodierten Diagnosedaten der Krankenhäuser (ICD-10-GM A04.7) notwendig sind, die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit einer CDI zu ermitteln. Die einzelnen Herleitungsschritte werden nachfolgend beschrieben, sowie die Rechenwege tabellarisch

dargestellt (siehe Tabelle 3-14). Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich durch die notwendige Differenzierung von Krankheitsfällen und Patienten. Da ein Patient im Laufe eines Jahres mehrmals erkranken kann, ist es erforderlich entsprechende Annahmen zur Differenzierung zu treffen.

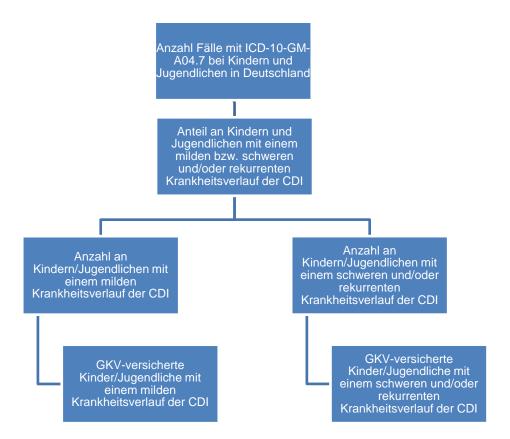


Abbildung 11: Übersicht über die Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit einer milden bzw. schweren und/oder rekurrenten CDI

# Schritt 1: Anzahl CDI-Fälle (ICD-10-GM-A04.7) bei Patienten < 18 Jahren basierend auf den Diagnosedaten der Krankenhäuser in Deutschland

Basierend auf einer Datenbankabfrage beim DESTATIS können anhand der Diagnosedaten im stationären Bereich (ICD-10-GM-A04.7) insgesamt 595 Fälle einer CDI bei Kindern und Jugendlichen für das Jahr 2017 ermittelt werden. Allerdings lässt sich eine Differenzierung nach Alter nur in Altersstufen von 5 Jahren abfragen, weshalb es zu einer geringfügigen Überschätzung der Population durch erfasste Patienten zwischen 18 und 20 Jahren kommt. [Statistisches Bundesamt 2020a] Neben der geringfügigen Überschätzung durch Einbeziehung der CDI-Fälle der 18 bis < 20-Jährigen Patienten, liegen die nachfolgend skizzierten weiteren Limitationen für die Grundgesamtheit vor:

- 1. Die Diagnosedaten der Krankenhäuser beschreiben die Anzahl an kodierten Fällen, welche z. B. durch das Auftreten und die Erfassung von Rezidiven nicht der Anzahl an
  - Patienten mit einer CDI entsprechen.
  - → Tendenziell führt dies zu einer Überschätzung der reinen Patientenzahl.
  - 2. Wie zuvor im Krankheitsbild ausgeführt, tritt eine CDI besonders häufig bei Kindern und Jugendlichen mit einer schweren Primärerkrankung (z. B. maligne Erkrankungen, Immundefekte, Organtransplantationen oder chronischen Komorbiditäten) auf. Es ist nicht quantifizierbar, inwieweit die Diagnosedaten ebenso die Nebendiagnosen umfassen bzw. inwieweit eine CDI bei solch schweren Grunderkrankungen jeweils als Nebendiagnose erfasst wird.
    - → Tendenziell führt dies zu einer Unterschätzung der Fälle/Patientenzahl.
  - 3. Es wird angenommen, dass die über das Infektionsschutzgesetz gemeldeten schweren Fälle einer CDI bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls in den Diagnosedaten der Krankenhäuser enthalten sind.
    - → Es besteht kein Effekt bezüglich der Gesamtanzahl an CDI Fällen/Patientenzahlen.
  - 4. Die Diagnosedaten der Krankenhäuser umfassen lediglich den stationären Bereich. Spezifische Inzidenzen und Prävalenzen für den ambulanten Sektor können öffentlichen Quellen nicht entnommen werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass insbesondere bei den Kindern mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf eine ambulant erworbene CDI dennoch im Rahmen eines stationären Aufenthaltes behandelt wird.
    - → Tendenziell führt dies eher zu einer Unterschätzung der Fälle/Patientenzahlen.

Da insgesamt keine weiteren Quellen mit Bezug auf Deutschland verfügbar sind, die die genannten Limitationen aufgreifen und berücksichtigen, wird von 595 Fällen einer CDI bei Kindern und Jugendlichen ausgegangen. Dies wird gleichzeitig durch die vorhandenen Effekte (Verzerrung/Limitation) der zugrundeliegenden Datenquelle gestützt, da diese keine abschließende Aussage zulassen, ob die Anzahl an Fällen systematisch über- oder unterschätzt sein können bzw. sich diese womöglich gegenseitig aufheben.

## Schritt 2: Anteil der Patienten < 18 Jahren mit einem milden behandlungspflichtigen bzw. schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf

Spezifische Anteile innerhalb des Patientenkollektivs der Kinder und Jugendlichen mit einer CDI mit einem milden oder schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf für Deutschland können der Fachliteratur nicht entnommen werden. Folglich wird die Verteilung der Patienten aus der SUNSHINE-Studie herangezogen, welche als randomisierte kontrollierte Studie ohne Vorgaben für den Einschluss von milden oder schweren und/oder rekurrenten Patienten, eine adäquate Grundlage für die Verteilung der Schweregrade bietet.

Berücksichtigt man, dass 51 Patienten unter Fidaxomicin und 31 Patienten unter Vancomycin von den insgesamt 148 Patienten in der SUNSHINE-Studie einen schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf aufwiesen, so entfallen 45 % der Patienten auf einen milden behandlungspflichtigen und 55 % der Patienten auf einen schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf. [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018]

<u>Schritt 3: Anzahl an Patienten < 18 Jahren mit einem milden behandlungspflichtigen Verlauf</u> <u>und Anzahl an Patienten < 18 Jahren mit einem schweren und/oder rekurrenten</u> <u>Krankheitsverlauf</u>

Der Anteil an Patienten mit einem milden bzw. schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf kann nicht unmittelbar auf die Diagnosedaten der Krankenhäuser angewendet werden, da es sich um die Anzahl an Fälle und nicht Patienten handelt. Innerhalb dieser Patientenpopulation ist zwischen Patienten mit einer rezidivierten Erkrankung und Patienten mit einer einzelnen schweren Krankheitsepisode zu unterscheiden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass das Risiko für ein Rezidiv mit jedem weiteren Rezidiv zunimmt, sodass der überwiegende Anteil an rezidivierten Patienten multiple Rezidive aufweist und somit die überwiegende Anzahl an Fällen verursacht. Zur Berücksichtigung dieser Effekte wird folglich die vereinfachende Annahme getroffen, dass alle Patienten in der Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrenten Verlauf jeweils zwei Episoden aufweisen.

Unter Berücksichtigung der Verteilung der Schweregrade in einem Verhältnis von 45 % zu 55 % sowie der Annahme von zwei Episoden je schwerem und/oder rezidiviertem Patienten, können die 595 Fälle insgesamt 384 Patienten zugeordnet werden. Demnach entfallen 173 Patienten (je eine Episode) auf die Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Verlauf sowie 211 Patienten (je zwei Episoden, entspricht 422 Fällen) auf die Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf.

## Schritt 4: GKV-Versicherte Patienten < 18 Jahre mit einer CDI

Um den relevanten GKV Anteil zu ermitteln, wurden für die Berechnung der Zielpopulation die Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes für Deutschland (83,1 Millionen Personen in der Gesamtbevölkerung mit dem Stand vom 30.06.2019) sowie die Statistik KF19Bund (72.781.000 Personen in der GKV, inkl. mitversicherter Angehöriger) mit Stand vom Juli 2019 herangezogen. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019b, Statistisches Bundesamt 2019] Demnach betrug der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung 87,6 %.

Demzufolge ergibt sich auf Basis der Herleitung eine Zielpopulation in Höhe von insgesamt 384 Kindern und Jugendlichen mit einer CDI, wovon 173 Patienten durch einen milden bzw. 211 Patienten einen schweren und/oder rekurrenten Verlauf gekennzeichnet sind. Bezogen auf

die GKV-Population ergeben sich somit insgesamt 337 Patienten, von denen 152 einen milden und 185 einen schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf aufweisen.

Tabelle 3-14: Herleitung der Zielpopulation für Patienten < 18 Jahren mit einer CDI

Zeile	Autor	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung						
Diagnos	edaten der Krankenhäus	er (ICD-10-GM-A04.7)								
(1)	[Statistisches Bundesamt 2020a]	CDI-Fälle der Patienten < 20 Jahre im Jahr 2017	595ª							
	Anteil der Patienten < 18 Jahren mit einer milden behandlungspflichtigen bzw. einer schweren und/oder rekurrenten CDI									
(2)	[Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018]	a) Anteil der Patienten < 18 Jahre mit einer milden behandlungspflichtigen CDI	45,0 % <sup>b</sup>							
		b) Anteil der Patienten < 18 Jahre mit einer schweren und/oder rekurrenten CDI	55,0 % <sup>b</sup>							
	ler Patienten < 18 Jahren r rekurrenten CDI	n mit einer milden behandlungspl	flichtigen bzw. einer sc	hweren						
Getroffe	ne Annahme: Patienten m	nit einer schweren und/oder rekurr	renten CDI stehen für z	wei Fälle						
(3)		a) Anzahl der Patienten < 18 Jahre mit einer milden behandlungspflichtigen CDI	173°							
		b) Anzahl der Patienten < 18 Jahre mit einer schweren und/oder rekurrenten CDI	211 <sup>c,d</sup>							
		c) Anzahl der Patienten < 18 Jahre mit einer milden oder schweren und/oder rekurrenten CDI	384	(3a) addiert mit (3b)						
	ler Patienten < 18 Jahrer r rekurrenten CDI in der	n mit einer milden behandlungspi · GKV	flichtigen bzw. einer sc	hweren						
(4)	[Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019b, Statistisches	Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung	87,6 %							
	Bundesamt 2019]	a) GKV-versicherte Patienten < 18 Jahre mit einer milden behandlungspflichtigen CDI	152°	(3a) multipliziert mit (4)						
		b) GKV-versicherte Patienten < 18 Jahre mit einer schweren und/oder rekurrenten CDI	185°	(3b) multipliziert mit (4)						

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Zeile	Autor	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung
		c) GKV-versicherte Patienten < 18 Jahre mit einer milden oder schweren und/oder rekurrenten CDI	337	(3c) multipliziert mit (4)

#### a: Anzahl an Episoden

- b: Anteil an Patienten mit einem milden vs. einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
- c: **Anzahl** an **Patienten** mit einem milden vs. einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf; *Annahme:* Im Durchschnitt entfallen auf jeden **Patienten** mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf 2 **Episoden**
- d: Die 211 Patienten stehen für 422 Episoden
- e: **Anzahl** an GKV-versicherten Patienten mit einem milden vs. einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Quelle zur Herleitung der Zielpopulation: [Astellas Pharma GmbH 2020]

#### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-15: 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 <sup>TM</sup> )	Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	beträchtlich	337 (152 [mild] – 185 [schwer und/oder rekurrent])

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Fidaxomicin eine Zielpopulation von 337 GKV-versicherten Patienten im Alter < 18 Jahren, wovon 152 GKV-Versicherte einen milden behandlungspflichtigen bzw. 185 GKV-Versicherte einen schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf aufweisen. Wie zuvor beschrieben, kann die Quantifizierung der Zielpopulation aufgrund der Unsicherheiten und limitierten Datenlage lediglich eine Schätzung bzw. Annäherung darstellen.

Das vorliegende Dossier untersucht den Zusatznutzen von Fidaxomicin zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer *Clostridoides-difficile*-Infektion. Die Behandlung mit Fidaxomicin in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie SUNSHINE einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde aufgrund ihrer hohen qualitativen Ergebnissicherheit als Hinweis auf einen Zusatznutzen gewertet. Die Verzerrung auf Endpunktebene war niedrig. Für Subgruppen – insbesondere nach dem Schweregrad der Erkrankung (mild vs. schwer und/oder rekurrent) – ergaben sich keine systematischen Effektmodifikationen und damit auch keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur Behandlung mit Vancomycin zeigt sich sowohl in den statistisch signifikant besseren Heilungsraten sowie auch dem geringeren Risiko für ein Rezidiv. Gleichzeitig konnten keine Auffälligkeiten hinsichtlich

des bereits erprobten Sicherheitsprofils beobachtet werden. Unter Berücksichtigung eines Patientenkollektives, welches zudem meist eine schwere Primärerkrankung (z. B. maligne Tumore, Immundefekte) aufweist, ist dies besonders hervorzuheben. Die positiven Effekte spiegeln sich insbesondere auch in der Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf wider (Modul 4A dieses Dossiers, Abschnitt 4.4.2).

Da die Studienpopulation ausschließlich Patienten, aus dem für Fidaxomicin zugelassenen Anwendungsgebiet beinhaltet, d. h. Kinder und Jugendliche mit einer CDI, ergibt sich aus den Studienergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten innerhalb dieses Anwendungsgebiets von Fidaxomicin. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet entspricht. Insofern ergibt sich, wie in Tabelle 3-13 dargestellt insgesamt eine GKV-Population in Höhe von 337 Patienten, wovon 152 GKV-versicherte Patienten einem milden Krankheitsverlauf und 185 GKV-versicherte Patienten einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf zugeordnet werden können.

## 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug zum deutschen Versorgungskontext.

#### Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf Quellen des RKI, der deutschen S2k-Leitlinie und deutschen Leitlinie der DGHO sowie internationaler Leitlinien. Zur weiteren Beschreibung der Erkrankung, wurde in Literaturdatenbanken relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesichtet.

## Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf nationale und internationale Leitlinien sowie auf die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Darüber hinaus wurde auf relevante Primärliteratur, welche im Rahmen einer strukturierten Recherche bzw. Freihandsuche identifiziert wurde, zurückgegriffen.

## Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung des Abschnittes 3.2.3 waren die Daten des RKI sowie des statistischen Bundesamtes zu neudiagnostizierten Krankenhausfällen sowie den Sterbefällen.

<u>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen</u> (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bzw. der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen wurde sowohl auf die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen und angeführten Quellen Bezug genommen als auch die der Nutzenbewertung zugrundeliegende SUNSHINE-Studie herangezogen.

Zentrale Quelle zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation waren die Daten der GKV-Statistik KF19Bund mit Stand vom Juni 2019 und die Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts des gleichen Jahres.

#### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Stand: 12.12.2019. 2019.
- 2. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2020. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020a.
- 3. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation. Stand: 02.2020. 2020b.
- 4. Lawson, P. A., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., Finegold, S. M. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe 2016; 40: 95-99.
- 5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2019. Kapitel I Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00-B99). Infektiöse Darmkrankheiten (A00-A09) [online]. Stand: 21.09.2018. URL: <a href="https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-a00-a09.htm">https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-a00-a09.htm</a> [Zugriff: 06.01.2020]. 2018a.
- 6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2019. Kapitel XXII Schlüsselnummern für besondere Zwecke (U00-U99). Sonstige sekundäre Schlüsselnummern für besondere Zwecke (U69-U69) [online]. Stand: 21.09.2018. URL: <a href="https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-u69-u69.htm#U69">https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-u69-u69.htm#U69</a> [Zugriff: 06.01.2020]. 2018b.
- 7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2016 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision German Modification [online]. Stand: 25.09.2015. URL: <a href="https://www.micado-online.de/Portals/0/Dateien/Downloads/Dokumente/PUBLIK/ICD\_2016.pdf">https://www.micado-online.de/Portals/0/Dateien/Downloads/Dokumente/PUBLIK/ICD\_2016.pdf</a> [Zugriff: 28.02.2019]. 2015.
- 8. Lübbert, C., Lippmann, N., von Braun, A. Neue Leitlinien und Daten zu Clostridium difficile Was ändert sich? Dtsch med Wochenschr 2018; 143(11): 787-792.
- 9. Goudarzi, M., Seyedjavadi, S. S., Goudarzi, H., Mehdizadeh Aghdam, E., Nazeri, S. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica 2014; 2014: 9.
- 10. DuPont, H. L. Diagnosis and Management of Clostridium difficile Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11(10): 1216-1223.

- 11. Robert Koch-Institut (RKI). Clostridioides (früher Clostridium) difficile. RKI-Ratgeber [online]. Stand: 21.01.2019. URL: <a href="https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\_Clostridium.html">https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\_Clostridium.html</a> [Zugriff: 28.01.2019]. 2019a.
- 12. Bartlett, J. G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. The New England journal of medicine 2002; 346(5): 334-9.
- 13. Burckhardt, F., Friedrich, A., Beier, D., Eckmanns, T. Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany. Emerging infectious diseases 2008; 14(4): 691-692.
- 14. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2018; 66(7): e1-e48.
- 15. Hall, I. C., O'Toole, E. INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS: WITH A DESCRIPTION OF A NEW PATHOGENIC ANAEROBE, BACILLUS DIFFICILIS. American Journal of Diseases of Children 1935; 49(2): 390-402.
- 16. Rodloff, A. Obligat anaerobe, sporenbildende Stäbchen (Clostridien). In: Suerbaum, S., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E., Schulz, T. F., editors.: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer-Verlag. 2016: 321-328.
- 17. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Ausgabe Nr. 14. Ausbruchsuntersuchungen bei Clostridium (Clostridioides) difficile. [online]. Stand: 04.2018. URL:
- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/14\_18.pdf?\_blob=publicationFile [Zugriff: 06.02.2019]. 2018.
- 18. Noor, A., Krilov, L. R. Clostridium difficile Infection in Children. Pediatric annals 2018; 47(9): e359-e365.
- 19. Aslam, S., Hamill, R. J., Musher, D. M. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 2005; 5(9): 549-57.
- 20. Mullany, P., Allan, E., Roberts, A. P. Mobile genetic elements in Clostridium difficile and their role in genome function. Research in Microbiology 2015; 166(4): 361-367.
- 21. Sebaihia, M., Wren, B. W., Mullany, P., Fairweather, N. F., Minton, N. et al. The multidrugresistant human pathogen Clostridium difficile has a highly mobile, mosaic genome. Nature Genetics 2006; 38: 779.
- 22. Passmore, I. J., Letertre, M. P. M., Preston, M. D., Bianconi, I., Harrison, M. A. et al. Paracresol production by Clostridium difficile affects microbial diversity and membrane integrity of Gram-negative bacteria. PLOS Pathogens 2018; 14(9): e1007191.
- 23. Lewis, B. B., Carter, R. A., Pamer, E. G. Bile acid sensitivity and in vivo virulence of clinical Clostridium difficile isolates. Anaerobe 2016; 41: 32-36.

- 24. Shen, A. A Gut Odyssey: The Impact of the Microbiota on Clostridium difficile Spore Formation and Germination. PLoS Pathog 2015; 11(10): e1005157.
- 25. al Saif, N., Brazier, J. S. The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. Journal of medical microbiology 1996; 45(2): 133-7.
- 26. Lübbert, C., John, E., Müller, L. v. Clostridium-difficile-Infektion. Dtsch Arztebl International 2014; 111(43): 723-731.
- 27. Larson, H. E., Barclay, F. E., Honour, P., Hill, I. D. Epidemiology of Clostridium difficile in infants. The Journal of infectious diseases 1982; 146(6): 727-33.
- 28. Stoesser, N., Eyre, D. W., Quan, T. P., Godwin, H., Pill, G. et al. Epidemiology of Clostridium difficile in infants in Oxfordshire, UK: Risk factors for colonization and carriage, and genetic overlap with regional C. difficile infection strains. PloS one 2017; 12(8): e0182307.
- 29. Weichert, S., Simon, A., von Müller, L., Adam, R., Schroten, H. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 163(5): 427-436.
- 30. Jangi, S., Lamont, J. T. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2010; 51(1): 2-7.
- 31. Allen, U. D., Canadian Paediatric Society, I. D., Immunization, C. Clostridium difficile in paediatric populations. Paediatrics & child health 2014; 19(1): 43-54.
- 32. Trubiano, J. A., Cheng, A. C., Korman, T. M., Roder, C., Campbell, A. et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. Internal medicine journal 2016; 46(4): 479-93.
- 33. Shim, J. O. Clostridium difficile in Children: To Treat or Not to Treat? Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2014; 17(2): 80-4.
- 34. Lees, E. A., Miyajima, F., Pirmohamed, M., Carrol, E. D. The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut a narrative review. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2016; 35(7): 1047-57.
- 35. Pothoulakis, C., Lamont, J. T. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions II. The integrated response of the intestine to Clostridium difficile toxins. American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology 2001; 280(2): G178-83.
- 36. Chang, T. H., Hsu, W. Y., Yang, T. I., Lu, C. Y., Hsueh, P. R. et al. Increased age and proton pump inhibitors are associated with severe Clostridium difficile infections in children. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2018.

- 37. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung. 2016. Abschlussbericht [online]. Stand: 2016. URL: <a href="https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS\_2016\_Abschlussbericht\_20.07.2017.pdf">https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS\_2016\_Abschlussbericht\_20.07.2017.pdf</a> [Zugriff: 26.02.2019]. 2016.
- 38. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. Priorisierung übertragbarer Infektionserreger unter dem Aspekt der Surveillance und epidemiologischen Forschung. Ergebnisse eines standardisierten Vorgehens in Deutschland 2011 [online]. Stand: 07.11.2011. URL:
- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/44\_11.pdf?\_\_blob=publicationFile [Zugriff: 26.02.2019]. 2011.
- 39. El-Matary, W., Nugent, Z., Yu, B. N., Lix, L. M., Targownik, L. E. et al. Trends and Predictors of Clostridium difficile Infection among Children: A Canadian Population-Based Study. The Journal of pediatrics 2019; 206: 20-25.
- 40. Weil, H. P., Fischer-Brugge, U., Harmanus, C., Mattner, F., Gastmeier, P. et al. O329 High incidence of Clostridium difficile associated diarrhoea with a community onset in a hyperendemic region in Germany. International journal of antimicrobial agents 2007; 29: S69.
- 41. Kuijper, E. J., van Dissel, J. T. Spectrum of Clostridium difficile infections outside health care facilities. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2008; 179(8): 747-8.
- 42. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Modul: CDAD KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2018 bis Dezember 2018. Erstellungsdatum: 29.April 2019 [online]. Stand: 29.04.2019. URL: <a href="https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/201801\_201812\_CDAD\_Ref.pdf">https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/201801\_201812\_CDAD\_Ref.pdf</a> [Zugriff: 26.08.2019]. 2019.
- 43. Schneider, T., Eckmanns, T., Ignatius, R., Weist, K., Liesenfeld, O. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Dtsch Arztebl International 2007; 104(22): A-1588.
- 44. Dansinger, M. L., Johnson, S., Jansen, P. C., Opstad, N. L., Bettin, K. M. et al. Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1996; 22(6): 932-7.
- 45. Allerberger, F., Huhulescu; S., Hell, M., Krause, R., Högenauer, C. Clostridium difficile-Infektion. ÖÄZ 2014; 5.
- 46. Kaffarnik, M., Isner, C., Hamsen, U. Clostridium-difficile-Infektionen: Epidemiologie, Klinik, Therapieoptionen und Prävention. Zentralbl Chir 2018; 143(03): 241-249.
- 47. Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., Kelly, C. P. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. The New England journal of medicine 2000; 342(6): 390-7.

- 48. McFarland, L. V., Ozen, M., Dinleyici, E. C., Goh, S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. World journal of gastroenterology 2016; 22(11): 3078-104.
- 49. Robert Koch-Institut (RKI). Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Ausgabe 2016. Clostridium-difficile-Erkrankung, schwere Verlaufsform (Clostridium difficile) [online]. Stand:

  01.06.2016.

  URL:

  https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/falldefinition\_node.html
  [Zugriff: 15.02.2018]. 2016.
- 50. Surawicz, C. M., Brandt, L. J., Binion, D. G., Ananthakrishnan, A. N., Curry, S. R. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. The American journal of gastroenterology 2013; 108(4): 478-98; quiz 499.
- 51. Diorio, C., Robinson, P. D., Ammann, R. A., Castagnola, E., Erickson, K. et al. Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(31): 3162-3171.
- 52. Debast, S. B., Bauer, M. P., Kuijper, E. J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2014; 20 Suppl 2: 1-26.
- 53. Posmyk, W. Nierenwerte [online]. Stand: 08.04.2019. URL: <a href="https://www.onmeda.de/behandlung/nierenwerte.html">https://www.onmeda.de/behandlung/nierenwerte.html</a> [Zugriff: 07.06.2019]. 2019.
- 54. Crews, J. D., Anderson, L. R., Waller, D. K., Swartz, M. D., DuPont, H. L. et al. Risk Factors for Community-associated Clostridium difficile-associated Diarrhea in Children. The Pediatric infectious disease journal 2015; 34(9): 919-923.
- 55. von Braun, A., Lübbert, C. Therapie akuter und rekurrenter Clostridium-difficile-Infektionen: Was gibt es Neues? Der Internist 2018; 59(5/2018): 505–513.
- 56. Awad, M. M., Johanesen, P. A., Carter, G. P., Rose, E., Lyras, D. Clostridium difficile virulence factors: Insights into an anaerobic spore-forming pathogen. Gut microbes 2014; 5(5): 579-593.
- 57. Plößner, P. Clostridium difficile. Nachweis von Ribotyp 027 in Deutschland Clostridium difficile im Überblick Hygienemaßnahmen. Hyg Med 2007; 32(10): 403-5.
- 58. Joost, I., Speck, K., Herrmann, M., von Muller, L. Characterisation of Clostridium difficile isolates by slpA and tcdC gene sequencing. International journal of antimicrobial agents 2009; 33 Suppl 1: S13-8.
- 59. Koon, H. W., Wang, J., Mussatto, C. C., Ortiz, C., Lee, E. C. et al. Fidaxomicin and OP-1118 Inhibit Toxin A- and B-Mediated Inflammatory Responses via Inhibition of NF-κB Activity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2018; 62(1): e01513-17.

- 60. Ackermann, G. Clostridium difficile Aktueller Stand. Teil I: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Immunologie und Prophylaxe. Mikrobiologe 2004; 14: 123-129.
- 61. Barbut, F., Decre, D., Lalande, V., Burghoffer, B., Noussair, L. et al. Clinical features of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. Journal of medical microbiology 2005; 54(Pt 2): 181-5.
- 62. Kolbe-Busch, S. Prävention von Clostridium-difficile-Infektionen. Intensivmed.up2date 2017; 13(03): 275-288.
- 63. Kuijper, E. J., Coignard, B., Tüll, P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clinical Microbiology and Infection 2006; 12: 2-18.
- 64. Kleinkauf, N., Weiss, B., Jansen, A., Eckmanns, T., Bornhofen, B. et al. Confirmed cases and report of clusters of severe infections due to Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Germany. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2007; 12(11): E071115.2.
- 65. American Academy of Pediatrics (AAP) Clostridium difficile Infection in Infants and Children. Pediatrics 2013; 131(1): 196-200.
- 66. Simon, A., Mock, M., Graf, N., von Muller, L. Investigation of Clostridium difficile ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. European journal of pediatrics 2018; 177(3): 403-408.
- 67. van Dorp, S. M., Smajlovic, E., Knetsch, C. W., Notermans, D. W., de Greeff, S. C. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Clostridium difficile Infection Among Hospitalized Children in the Netherlands. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2017; 64(2): 192-198.
- 68. Fischer, A., Hagel, S., Stallmach, A. Infektionen mit Clostridium difficile neue Therapiemöglichkeiten. CMExtra 2015; 02/2015: 15-20.
- 69. World Health Organization (WHO). Health topics. Diarrhoea [online]. Stand: 2019. URL: <a href="https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/">https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/</a> [Zugriff: 21.02.2019]. 2019.
- 70. Eyermann, R. Ambulant erworbene Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD) und pseudomembranöse Colitis bei einem jungen Patienten nach Antibiotikatherapie einer Sinusitis. Meeting Abstract. 2015.
- 71. Gleich, S., Schaffer, A., Mai, C. H., Schick, S., Hirl, B. Clostridium-difficile-assoziierte Todesfälle 2013–2016 in München und Nürnberg. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2017; 60(10): 1067-1074.
- 72. Zilberberg, M. D., Tillotson, G. S., McDonald, C. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis 2010; 16(4): 604-9.

- 73. Treichel, Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), U. AntibiotikaassoziierteDiarrhö (AAD) oder pseudomembranöse Kolitis - Was tun? 2011. Arzneiverordnung in der **Praxis** (AVP) [online]. Stand: URL: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Archiv/20111.pdf [Zugriff: 20.06.2012]. 2011.
- 74. Sandora, T. J., Fung, M., Flaherty, K., Helsing, L., Scanlon, P. et al. Epidemiology and risk factors for Clostridium difficile infection in children. The Pediatric infectious disease journal 2011; 30(7): 580-4.
- 75. Dulęba, K., Pawłowska, M., Wietlicka-Piszcz, M. Clostridium difficile infection in children hospitalized due to diarrhea. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2014; 33(2): 201-209.
- 76. Welge, I., Rosien, U., Layer, P. 9 Infektiöse Darmerkrankungen. 9.3 Pseudomembranöse Kolitis, Antibiotika-assoziierte Kolitis. In: Layer, P., Rosien, U., editors.: Praktische Gastroenterologie. 3. Auflage. 2008: 360-5.
- 77. Tullus, K., Aronsson, B., Marcus, S., Möllby, R. Intestinal colonization with Clostridium difficile in infants up to 18 months of age. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1989; 8(5): 390-393.
- 78. Stark, P. L., Lee, A. Clostridia isolated from the feces of infants during the first year of life. The Journal of pediatrics 1982; 100(3): 362-5.
- 79. Hagel, S., Epple, H.-J., Feurle, G. E., Kern, W. V., Jansen, P. L. et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [online]. Stand: 31.01.2015. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/021-0241">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/021-0241</a> S2k Infektiöse Gastritis 2015-02-verlaengert.pdf [Zugriff: 04.03.2019]. 2015.
- 80. Crobach, M. J., Planche, T., Eckert, C., Barbut, F., Terveer, E. M. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2016; 22 Suppl 4: S63-81.
- 81. Selvaraju, S. B., Gripka, M., Estes, K., Nguyen, A., Jackson, M. A. et al. Detection of toxigenic Clostridium difficile in pediatric stool samples: an evaluation of Quik Check Complete Antigen assay, BD GeneOhm Cdiff PCR, and ProGastro Cd PCR assays. Diagnostic microbiology and infectious disease 2011; 71(3): 224-9.
- 82. Ota, K. V., McGowan, K. L. Clostridium difficile testing algorithms using glutamate dehydrogenase antigen and C. difficile toxin enzyme immunoassays with C. difficile nucleic acid amplification testing increase diagnostic yield in a tertiary pediatric population. J Clin Microbiol 2012; 50(4): 1185-8.

- 83. Johnson, S., Homann, S. R., Bettin, K. M., Quick, J. N., Clabots, C. R. et al. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Annals of internal medicine 1992; 117(4): 297-302.
- 84. Schmidt-Hieber, M., Bierwirth, J., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Hentrich, M. et al. Gastrointestinale Komplikationen (Schwerpunkt: Diarrhoe und Colitis) bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-komplikationen-schwerpunkt-diarrhoe-und-colitis-bei-patienten-mit-haematologischen-und-onkologischen-erkrankungen/@@guideline/html/index.html [Zugriff: 20.08.2019]. 2018.
- 85. Cammarota, G., Masucci, L., Ianiro, G., Bibbo, S., Dinoi, G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Alimentary pharmacology & therapeutics 2015; 41(9): 835-43.
- 86. Kelly, C. R., Khoruts, A., Staley, C., Sadowsky, M. J., Abd, M. et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial. Annals of internal medicine 2016; 165(9): 609-616.
- 87. Lee, C. H., Steiner, T., Petrof, E. O., Smieja, M., Roscoe, D. et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. Jama 2016; 315(2): 142-9.
- 88. Ooijevaar, R. E., van Beurden, Y. H., Terveer, E. M., Goorhuis, A., Bauer, M. P. et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Infection 2018; 24(5): 452-462.
- 89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-B-128 (Fidaxomicin). Stand: 20.07.2018. 2018.
- 90. Sammons, J. S., Toltzis, P., Zaoutis, T. E. Clostridium difficile Infection in children. JAMA pediatrics 2013; 167(6): 567-73.
- 91. Figueroa, I., Johnson, S., Sambol, S. P., Goldstein, E. J., Citron, D. M. et al. Relapse versus reinfection: recurrent Clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012; 55 Suppl 2: S104-9.
- 92. Fehér, C., Soriano, A., Mensa, J. A Review of Experimental and Off-Label Therapies for Clostridium difficile Infection. Infectious Diseases and Therapy 2017; 6(1): 1-35.
- 93. Yacyshyn, B. Pathophysiology of Clostridium difficile-Associated Diarrhea. Gastroenterology & hepatology 2016; 12(9): 558-560.
- 94. Kim, J., Shaklee, J. F., Smathers, S., Prasad, P., Asti, L. et al. Risk factors and outcomes associated with severe clostridium difficile infection in children. The Pediatric infectious disease journal 2012; 31(2): 134-8.

- 95. Nicholson, M. R., Crews, J. D., Starke, J. R., Jiang, Z. D., DuPont, H. et al. Recurrent Clostridium difficile Infection in Children: Patient Risk Factors and Markers of Intestinal Inflammation. The Pediatric infectious disease journal 2017; 36(4): 379-383.
- 96. Nicholson, M. R., Thomsen, I. P., Slaughter, J. C., Creech, C. B., Edwards, K. M. Novel risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in children. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2015; 60(1): 18-22.
- 97. Lo Vecchio, A., Lancella, L., Tagliabue, C., De Giacomo, C., Garazzino, S. et al. Clostridium difficile infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2017; 36(1): 177-185.
- 98. Kelly, C. P., LaMont, J. T. Clostridium difficile--more difficult than ever. The New England journal of medicine 2008; 359(18): 1932-40.
- 99. Cornely, O. A., Miller, M. A., Louie, T. J., Crook, D. W., Gorbach, S. L. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012; 55 Suppl 2: S154-61.
- 100. Lowy, I., Molrine, D. C., Leav, B. A., Blair, B. M., Baxter, R. et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. The New England journal of medicine 2010; 362(3): 197-205.
- 101. McFarland, L. V., Elmer, G. W., Surawicz, C. M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. The American journal of gastroenterology 2002; 97(7): 1769-75.
- 102. McFarland, L. V., Surawicz, C. M., Greenberg, R. N., Fekety, R., Elmer, G. W. et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. Jama 1994; 271(24): 1913-8.
- 103. Lübbert, C., Zimmermann, L., Borchert, J., Horner, B., Mutters, R. et al. Epidemiology and Recurrence Rates of Clostridium difficile Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. Infect Dis Ther 2016; 5(4): 545-554.
- 104. Saha, S., Kapoor, S., Tariq, R., Schuetz, A. N., Tosh, P. K. et al. Increasing antibiotic resistance in Clostridioides difficile: A systematic review and meta-analysis. Anaerobe 2019; 58: 35-46.
- 105. Thorpe, C. M., McDermott, L. A., Tran, M. K., Chang, J., Jenkins, S. G. et al. U.S.-Based National Surveillance for Fidaxomicin Susceptibility of Clostridioides difficile-Associated Diarrheal Isolates from 2013 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63(7).
- 106. Kapoor, S., Tariq, R., Patel, R. Increasing in vitro Clostridium difficile Antibiotic Resistance: A Systematic Review. The American journal of gastroenterology 2017; 112(Supplement 1): S55-S56.

- 107. Peng, Z., Jin, D., Kim, H. B., Stratton, C. W., Wu, B. et al. Update on Antimicrobial Resistance in Clostridium difficile: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. J Clin Microbiol 2017; 55(7): 1998-2008.
- 108. Noll, I., Schweickert, B., Sin, M. A., Feig, M., Claus, H. et al. Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55(11/12): 1370–1376.
- 109. Ärzteblatt.de. Anteil Vancomycin-resistenter Enterokokken steigt deutlich an [online]. Stand: 22.08.2019. URL: <a href="https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105448/Anteil-Vancomycin-resistenter-Enterokokken-steigt-deutlich-an">https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105448/Anteil-Vancomycin-resistenter-Enterokokken-steigt-deutlich-an</a> [Zugriff: 27.09.2019]. 2019.
- 110. Venugopal, A. A., Johnson, S. Fidaxomicin: A Novel Macrocyclic Antibiotic Approved for Treatment of Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases 2012; 54(4): 568-574.
- 111. Golan, Y., Epstein, L. Safety and efficacy of fidaxomicin in the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Therap Adv Gastroenterol 2012; 5(6): 395-402.
- 112. Babakhani, F., Seddon, J., Sears, P. Comparative microbiological studies of transcription inhibitors fidaxomicin and the rifamycins in Clostridium difficile. Antimicrobial agents and chemotherapy 2014; 58(5): 2934-2937.
- 113. Gruber, B. S1-Leitlinie Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von Clostridium difficile [online]. Stand: 31.08.2017. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/029-0401\_S1\_Hygienemaßnahmen-beiVorkommen-von-Clostridium-difficile\_2018-04.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/029-0401\_S1\_Hygienemaßnahmen-beiVorkommen-von-Clostridium-difficile\_2018-04.pdf</a> [Zugriff: 20.08.2019]. 2017.
- 114. Kampf, G. Clostridium difficile was ist für eine effektive Desinfektion zu beachten? 2008: 153-159.
- 115. Akademie für Infektionsmedizin e.V. ABS-Programme [online]. Stand: NN. URL: <a href="https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/">https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/</a> [Zugriff: 11.09.2019]. 2019.
- 116. Bonsignore, M., Balamitsa, E., Nobis, C., Tafelski, S., Geffers, C. et al. Antibiotic stewardship an einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung. Der Anaesthesist 2018; 67(1): 47-55.
- 117. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz IfSG). § 23 Nosokomiale Infektionen; Resistenzen; Rechtsverordnungen durch die Länder [online]. Stand: 20.11.2019. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/IfSG.pdf [Zugriff: 22.01.2020]. 2019a.
- 118. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C. What is antimicrobial stewardship? Clinical Microbiology and Infection 2017; 23(11): 793-798.

- 119. de With, K., Wilke, K., Kern, W. V., Strauß, R., Kramme, E. et al. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: <a href="https://www.antibiotic-stewardship.de/fileadmin/media/initiative/Langfassung\_der\_Leitlinie\_Strategien\_zur\_Sicherung rationaler\_Antibiotika-Anwendung\_im\_Krankenhaus.pdf">https://www.antibiotic-stewardship.de/fileadmin/media/initiative/Langfassung\_der\_Leitlinie\_Strategien\_zur\_Sicherung\_rationaler\_Antibiotika-Anwendung\_im\_Krankenhaus.pdf</a> [Zugriff: 19.08.2019]. 2019.
- 120. Hübner, J., Adam, R., Bielicki, J., Brinkmann, F., Dedy, J. et al. S2k Leitlinie "Antibiotic Stewardship Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin" Version 1.12.2018 AWMF-Registernummer 048/15 [online]. Stand: 26.06.2019. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/048-0151\_S2k\_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin\_2019-06.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/048-0151\_S2k\_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin\_2019-06.pdf</a> [Zugriff: 19.08.2019]. 2019.
- 121. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotic Stewardship [online]. Stand: 09.05.2019. URL: <a href="https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic\_Stewardship.html">https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic\_Stewardship.html</a> [Zugriff: 20.08.2019]. 2019b.
- 122. Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane database of systematic reviews 2017; 2: Cd003543.
- 123. Kern, W. V. 3 ANTIBIOTIC STEWARDSHIP. In: Fätkenheuer, G., Gastmeier, P., Kern, W. V., editors.: Handbuch INFEKTIOLOGIE 2019. 2019.
- 124. Feazel, L. M., Malhotra, A., Perencevich, E. N., Kaboli, P., Diekema, D. J. et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2014; 69(7): 1748-54.
- 125. Baur, D., Gladstone, B. P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017; 17(9): 990-1001.
- 126. Lawes, T., Lopez-Lozano, J. M., Nebot, C. A., Macartney, G., Subbarao-Sharma, R. et al. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of Clostridium difficile infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. Lancet Infect Dis 2017; 17(2): 194-206.
- 127. Graber, C. J. Clostridium difficile infection: stewardship's lowest hanging fruit? Lancet Infect Dis 2017; 17(2): 123-124.
- 128. Karp, J., Edman-Waller, J., Toepfer, M., Lundqvist, A., Jacobsson, G. Clostridioides difficile incidence related to in-hospital cephalosporin use: a tale of two highly comparable hospitals. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2019; 74(1): 182-189.
- 129. Kazakova, S. V., Baggs, J., McDonald, L. C., Yi, S. H., Hatfield, K. M. et al. Association between Antibiotic Use and Hospital-Onset Clostridioides difficile Infection in U.S. Acute Care Hospitals, 2006-2012: an Ecologic Analysis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2019.

- 130. Behnke, M., Hansen, S., Leistner, R., Diaz, L. A., Gropmann, A. et al. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. Deutsches Arzteblatt international 2013; 110(38): 627-33.
- 131. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fidaxomicin [online]. Stand: 04.07.2013. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04\_AM-RL-XII\_Fidaxomicin\_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04\_AM-RL-XII\_Fidaxomicin\_TrG.pdf</a> [Zugriff: 12.06.2019]. 2013.
- 132. Drossapharm GmbH. Metronidazol Artesan-Drossapharm: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2019a.
- 133. Drossapharm GmbH. Metronidazol 400 mg Drossapharm: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2019b.
- 134. B. Braun Melsungen AG. Metronidazol B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2019.
- 135. ratiopharm GmbH. Metronidazol-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2018.
- 136. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2018.
- 137. Khanna, S., Baddour, L. M., Huskins, W. C., Kammer, P. P., Faubion, W. A. et al. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013; 56(10): 1401-6.
- 138. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungsund Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller. ICD10: A04.7 Enterokolitis durch Clostridium difficile, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011" [online]. Stand: 14.01.2020. URL: <a href="www.gbe-bund.de">www.gbe-bund.de</a> [Zugriff: 14.01.2020]. 2020a.
- 139. Robert Koch-Institut (RKI). SURVSTAT@RKI 2.0 [online]. Stand: 2020. URL: <a href="https://survstat.rki.de/Default.aspx">https://survstat.rki.de/Default.aspx</a> [Zugriff: 14.01.2020]. 2020.
- 140. Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen. Infektionsepidemiologischer Jahresbericht 2010 über erfasste übertragbare Krankheiten im Freistaat Sachsen [online]. Stand: 30.11.2011. URL: <a href="https://www.gesunde.sachsen.de/download/lua/LUA\_HM\_JB\_Epid\_2010.pdf">https://www.gesunde.sachsen.de/download/lua/LUA\_HM\_JB\_Epid\_2010.pdf</a> [Zugriff: 21.08.2019]. 2011.

- 141. Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen. Jahresbericht 2018 der Landesuntersuchungsanstalt Sachsen - Tabellenteil [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/33661 [Zugriff: 06.01.2020]. 2019.
- 142. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle, Sterbeziffern ab 1998 (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. Region: Deutschland, ICD10: A04.7 Enterokolitis durch Clostridium difficile, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011" [online]. Stand: 06.01.2020. URL: www.gbebund.de [Zugriff: 06.01.2020]. 2020b.
- 143. NN Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile-Infektion (CDI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2019; 62(7): 906-923.
- 144. Hurst, A. L., Child, J., Pearce, K., Palmer, C., Todd, J. K. et al. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. The Pediatric infectious disease journal 2016; 35(10): 1104-10.
- 145. Astellas Pharma Europe B.V. (APEB). Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Investigator-blind, Randomized, Parallel Group Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin Oral Suspension or Tablets Taken q12h, and Vancomycin Oral Liquid or Capsules Taken 96h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 16.08.2018. 2018.
- 146. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln - KF19Bund. Stand: Juli 2019 [online]. Stand: 07.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\_Downloads/Statistiken/G KV/Kennzahlen\_Daten/KF2019Bund\_Juli\_2019.pdf [Zugriff: 07.01.2020]. 2019b.
- 147. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. Stand: 02.10.2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html [Zugriff: 07.01.2020]. 2019.
- 148. Astellas Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation. Stand: 2020. 2020.

# 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für <u>alle</u> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

# 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzne	eimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	20	10
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	20	10
	•			
Zweckmäßige Vergleic	chstherapie der Patienten	population a) (milder bel	nandlungspflichtig	ger Verlauf)
Metronidazol	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, einmal täglich <sup>b</sup>	7	7
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, viermal täglich (einmal alle 6 Stunden)	40	10

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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

b: Die jeweilige tägliche Dosierung kann Kindern im Alter unter 8 Wochen auch zweimal täglich, Kindern ab 8 Wochen bis 12 Jahren bis zu viermal täglich sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren dreimal täglich verabreicht werden.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzne	eimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	20	10
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	20	10
			•	1
Zweckmäßige Verglei	chstherapie der Patienten	population b) (schwerer	und/oder rekurre	nter Verlauf)
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	kontinuierlich, viermal täglich (einmal alle 6 Stunden)	40	10

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in

Deutschland nicht verfügbar.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 beinhaltet sowohl das zu bewertende Arzneimittel Fidaxomicin sowie die ZVT, welche am 27. August 2018 vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches festgelegt und in der Niederschrift festgehalten wurde (Beratungsanforderung 2018-B-128) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a]:

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

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

Metronidazol oder Vancomycin

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

Vancomycin"

Nachfolgend werden das zu bewertende Arzneimittel Fidaxomicin sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie – Metronidazol oder Vancomycin bei milden behandlungspflichtigen bzw. Vancomycin bei schweren und/oder rekurrenten minderjährigen Patienten mit CDI – hinsichtlich der verfügbaren Darreichungsformen / Wirkstärken charakterisiert. Alle Wirkstoffe werden kontinuierlich eingenommen, mit unterschiedlichen Behandlungsmodi sowie differierender Behandlungsdauer. Die jeweilige Behandlungsdauer pro Jahr variiert dabei zwischen 7 und 10 Tagen, sodass keiner der Wirkstoffe über ein gesamtes Jahr verabreicht wird (Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17). Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparates zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden jeweils die passenden verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Kostenberechnung herangezogen.

# Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Im nachfolgenden wird die Art der Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe nicht anhand der Darreichungsformen beschrieben, sondern auf Basis der Vorgaben nach Altersstufen und/oder Körpergewicht.

# Zu bewertendes Arzneimittel (Fidaxomicin)

Kinder bis 12,5 kg

Gemäß der Fachinformation (FI) von Fidaxomicin (Dificlir<sup>TM</sup> 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern unter 12,5 kg vorgesehen und wird je nach Körpergewicht unterschiedlich dosiert. Die empfohlene minimale Dosis liegt für Kinder mit einem Körpergewicht unter 4 kg bei 40 mg (1 ml Suspension zum Einnehmen) und beträgt zwischen 9,0 bis < 12,5 kg insgesamt 160 mg (4 ml Suspension zum Einnehmen). Gegeben wird Fidaxomicin als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über einen Behandlungszeitraum von 10 Tagen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a]

# Kinder und Jugendliche ab 12,5 kg

Fidaxomicin steht darüber hinaus Kindern und Jugendlichen ab einem Körpergewicht von 12,5 kg in zwei Darreichungsformen (Dificlir<sup>TM</sup> 200 mg Filmtabletten und Dificlir<sup>TM</sup> 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) zur Verfügung. Unabhängig von der Darreichungsform wird Fidaxomicin in einer Wirkstärke von 200 mg (bzw. 5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage verabreicht. Die Dosierung entspricht damit der Erwachsenendosis. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020b, Astellas Pharma Europe B.V. 2020a]

# Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vancomycin oder Metronidazol)

# Metronidazol

Metronidazol wird zur Therapie von Infektionen, welche durch anaerobe Bakterien verursacht werden, bei Kindern und Erwachsenen angewendet. Die Dosierung des Wirkstoffes ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung, dem Alter und Körpergewicht des Patienten sowie dem individuellen Ansprechen auf die Therapie. Für Metronidazol liegen unterschiedliche Fachinformationen mit teilweise abweichenden Dosierungsempfehlungen vor. Metronidazol steht als Infusionslösung sowie in Tablettenform zur Verfügung. [Drossapharm GmbH 2019a, Drossapharm GmbH 2019b, B. Braun Melsungen AG 2019, ratiopharm GmbH 2018, Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018] Jedoch sind Tabletten für Kinder unter 6 Jahren bzw. Kinder, die noch keine oralen Arzneimittel schlucken können, nicht geeignet. [Drossapharm GmbH 2019a, Drossapharm GmbH 2019b]

## Kinder unter 12 Jahre

Gemäß der Fachinformation von Metronidazol B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung erhalten Säuglinge < 8 Wochen von der Infusionslösung entweder einmal täglich 15 mg/kg oder zweimal täglich 7,5 mg/kg (alle 12 Stunden) pro Körpergewicht, mit einer Behandlungsdauer von 7 Tagen. [B. Braun Melsungen AG 2019] Bei Kindern ab 8 Wochen bis 12 Jahre erhöht sich die Dosis von Metronidazol als tägliche, einmalige Dosis auf 20 – 30 mg/kg oder als viermal tägliche Dosis auf 7,5 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung könnte je nach Schweregrad der CDI-Infektion auf 40 mg/kg pro Tag erhöht werden. Die Behandlungsdauer beträgt jeweils in der Regel 7 Tage. Bei der Verabreichung der Infusionslösung ist darauf zu achten, dass nach Anbruch des Behältnisses unverbrauchte Reste zu verwerfen sind und diese nicht für eine spätere Darreichung aufbewahrt werden sollen. [B. Braun Melsungen AG 2019, ratiopharm GmbH 2018, Drossapharm GmbH 2019a, Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018]

# Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren weisen die Fachinformationen unterschiedliche tägliche Dosierungen zwischen 200 mg bis maximal 2.000 mg sowie verschiedene Therapiedauern von 1–3 Tagen bis hin zu 7 Tagen aus. [Drossapharm GmbH 2019a, Drossapharm GmbH 2019b, B. Braun Melsungen AG 2019, ratiopharm GmbH 2018, Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018] Eine spezifische Dosierungsempfehlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist in keiner der Fachinformationen enthalten. Aufgrund der uneinheitlichen Angaben wird von einer Tagesdosis in der Höhe von 1.500 mg über 7 Tage hinweg ausgegangen, welche einmal pro Tag oder aufgeteilt in drei Dosen von 500 mg gegeben werden kann und den Empfehlungen der Leitlinien entspricht. [McDonald 2018] In dieser Alterskategorie ist die Gabe in Tablettenform üblich.

## Vancomycin

Der Wirkstoff Vancomycin kann gemäß der Fachinformation "Vancomycin "Lederle" 500 mg" als orale Gabe in allen Altersgruppen zur Behandlung von *Clostridioides difficile*-Infektionen angewendet werden. [RIEMSER Pharma GmbH 2018a] Aus der Fachinformation von "Vancomycin ENTEROCAPS<sup>®</sup> 125 mg Hartkapseln" geht hervor, dass sich Vancomycin-Kapseln nicht für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren eignen, da diese nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken. [RIEMSER Pharma GmbH 2018b] Die Art der Anwendung und Dosierung von Vancomycin sind neben dem Alter auch vom Schweregrad der Erkrankung abhängig. [RIEMSER Pharma GmbH 2018b]

# Kinder unter 12 Jahre

Für Patienten unter 12 Jahren liegt die Dosierung zur oralen Gabe von Vancomycin gemäß der Fachinformation "Vancomycin "Lederle" 500 mg" bei 10 mg/kg Körpergewicht und soll täglich alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 10 Tagen erfolgen. Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Für die orale Verabreichung muss das Pulver zur Herstellung der Infusionslösung in Wasser aufgelöst werden, für 500 mg wird beispielsweise 30 ml Wasser benötigt. Danach ist die Lösung 96 h im Kühlschrank haltbar. Eine intravenöse Behandlung der CDI ist generell nicht wirksam. [RIEMSER Pharma GmbH 2018a]

# Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre

Die empfohlene Dosis für Patienten ab 12 Jahren mit einer milden CDI-Erkrankung beträgt 125 mg alle 6 Stunden über 10 Tage hinweg. Die maximale Tagesdosis entspricht 2 g und sollte nicht überschritten werden. [RIEMSER Pharma GmbH 2018b] Anstatt der Verabreichung von Hartkapseln, kann die Behandlung im gleichen Dosierungsschema auch mittels der oralen Einnahme einer Lösung erfolgen. [RIEMSER Pharma GmbH 2018a]

## Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

# Zu bewertendes Arzneimittel (Fidaxomicin als Filmtablette / Granulat)

Gemäß den beiden Fachinformationen von Fidaxomicin ergibt sich bei der Dosierung und Verabreichung in Tablettenform bzw. als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen keine Abweichung bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf der CDI zu denjenigen, die einen milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf aufweisen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

# Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vancomycin)

# Vancomycin

## Kinder unter 12 Jahre

Da die Fachinformation "Vancomycin "Lederle" 500 mg" keine Differenzierung der Dosierung und Verabreichung von Vancomycin bei Patienten unter 12 Jahren angibt, ist davon auszugehen, dass die Dosierung unabhängig vom Schweregrad des Verlaufs – somit ebenfalls bei schwerer und/oder rekurrenter CDI – 10 mg/kg Körpergewicht täglich alle 6 Stunden mit einer Behandlungsdauer von 10 Tagen und einer maximalen Tagesdosis von 2 g beträgt. Die Lösung ist 96 h im Kühlschrank haltbar. [RIEMSER Pharma GmbH 2018a]

# Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre

Im Falle einer schweren oder komplizierten Erkrankung kann gemäß der Fachinformation "Vancomycin ENTEROCAPS® 125 mg Hartkapseln" die Dosierung von Vancomycin ab einem Alter von 12 Jahren auf 500 mg alle 6 Stunden für 10 Tage erhöht werden. [RIEMSER Pharma GmbH 2018b] Es ist auch analog zur milden Verlaufsform wiederum möglich, anstatt von Hartkapseln den Wirkstoff im gleichen Dosierungsschema (500 mg alle 6 Stunden für 10 Tage) als Lösung oral einzunehmen. [RIEMSER Pharma GmbH 2018a] Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten *Clostridioides difficile*-Infektion sollen 125 mg Vancomycin viermal täglich 10 Tage lang einnehmen, gefolgt entweder von einer allmählichen Reduzierung der Dosis, d. h. bis zu einer Dosis von 125 mg pro Tag oder von Pulsregimen, d. h. 125 – 500 mg / Tag alle 2 – 3 Tage mindestens 3 Wochen lang. [RIEMSER Pharma GmbH 2018b] Die Berechnung der mehrfachen Rezidive findet nachfolgend jedoch keine Berücksichtigung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	10
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	10
Zweckmäßige Vergleichstherag	oie der Patientenpopulatio	on a) (milder behandlun	gspflichtiger Verlauf)
Metronidazol	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, einmal täglich <sup>b</sup>	7
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	kontinuierlich, viermal täglich (einmal alle 6 Stunden)	10

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu	Bezeichnung der	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro
bewertendes Arzneimittel,	Population bzw.		Patient pro Jahr (ggf.
zweckmäßige	Patientengruppe		Spanne)
Vergleichstherapie)			

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

- a: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Deutschland nicht verfügbar.
- b: Die jeweilige tägliche Dosierung kann Kindern im Alter unter 8 Wochen auch zweimal täglich, Kindern ab 8 Wochen bis 12 Jahren bis zu viermal täglich sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren dreimal täglich verabreicht werden.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	10
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	kontinuierlich, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden)	10
Zweckmäßige Vergleichstherap	oie der Patientenpopulatio	on b) (schwerer und/odo	er rekurrenter Verlauf)
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	kontinuierlich, viermal täglich (einmal alle 6 Stunden)	10

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzne	imittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides- difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheits- verlauf	10	200 mg	10 Tage × 400 mg = 4.000 mg
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides- difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheits- verlauf	10	40 – 200 mg	800 – 4.000 mg (10 Tage × 80 mg = 800 mg – 10 Tage × 400 mg = 4.000 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleich	nstherapie der Pati	entenpopulation	a) (milder beha	ndlungspflichtiger Verlauf)
Metronidazol	Clostridioides-difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs-pflichtigen Krankheits-verlauf	7	50,85 – 1.500 mg pro Tag	355,95 – 10.500 mg (7 Tage × 50,85 mg = 355,95 mg – 7 Tage × 1.500 mg = 10.500 mg)
Vancomycin	Clostridioides- difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheits- verlauf	10	33,9 mg − 125 mg ≜ 135,6 − 500 mg pro Tag (Amtliche DDD: 2.000 mg)	1.356 – 5.000 mg (10 × 135,6 mg = 1.356 mg – 10 × 500 mg = 5.000 mg)

Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose

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

Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arznei	imittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides- difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheits- verlauf	10	200 mg	10 Tage × 400 mg = 4.000 mg
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides- difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheits- verlauf	10	40 – 200 mg	800 – 4.000 mg (10 Tage × 80 mg = 800 mg – 10 Tage × 400 mg = 4.000 mg)
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie der Pati	entenpopulation	b) (schwerer un	nd/oder rekurrenter Verlauf)
Vancomycin	Clostridioides- difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheits- verlauf	10	33,9 mg − 500 mg ≜ 135,6 − 2.000 mg pro Tag (Amtliche DDD: 2.000 mg)	1.356 – 20.000 mg (10 Tage × 135,6 mg = 1.356 mg –10 Tage × 2.000 mg = 20.000 mg)

Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-20 und Tabelle 3-24 basieren unter anderem auf der jeweiligen Fachinformation. Der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt mit Stand von 2019 kann lediglich für die Wirkstoffe Fidaxomicin (Tablette) und Vancomycin eine DDD entnommen werden. [Fricke 2019] Diese werden jedoch durch die unterschiedlichen Dosierungen je Alter bzw. Körpergewicht nur ergänzend dargestellt.

Der Jahresverbrauch pro Patient errechnet sich für die jeweiligen Arzneimittel durch Multiplikation der amtlichen DDD oder berechneten Dosierung je Kilogramm Körpergewicht bzw. Verbrauch pro Gabe mit den Behandlungstagen pro Jahr.

DDD bzw. Verbrauch pro Behandlungstag  $\times$  Behandlungstage pro Jahr = Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient

Nachfolgend werden das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich der verfügbaren Wirkstärken und dem Jahresverbrauch charakterisiert. Der Jahresverbrauch setzt sich jeweils aus einer Spanne des niedrigst- und höchstmöglichen Verbrauchs zusammen. Auf Basis dieser Spanne werden im Abschnitt 3.3.5 die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Populationen berechnet.

# Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Zu bewertendes Arzneimittel (Fidaxomicin als Filmtablette / Granulat)

Wie Tabelle 3-22 verdeutlicht, wird Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg oral in der Wirkstärke von 200 mg zweimal täglich über 10 Tage hinweg verabreicht. Bei Kindern, welche ein Körpergewicht < 12,5 kg aufweisen, wird Fidaxomicin in Form eines Granulats als Suspension zum Einnehmen gegeben. Die Dosierung der Suspension richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch pro Gabe bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 4,0 kg beträgt 40 mg und erreicht eine obere Grenze von 200 mg bei Kindern ≥ 12,5 kg. Die *Defined Daily Dose* (DDD) liegt für die Filmtablette bei 400 mg, für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist zum Zeitpunkt der Einreichung noch keine offizielle DDD vorliegend. [Fricke 2019]

Tabelle 3-22: Dosierung und Verbrauch von Fidaxomicin (Filmtablette / Granulat)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Gewicht (kg) des Patienten	Verbrauch pro Gabe (alle 12 Stunden)	Verbrauch pro Behandlungstag (zweimal täglich)	Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdau er von 10 Tagen pro Jahr)		
Zu bewertendes Arzneimittel						
Fidaxomicin (Filmtablette)	Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 12,5 kg	200 mg	400 mg	4.000 mg		
Fidaxomicin	< 4,0 kg	40 mg	80 mg	800 mg		
(Granulat) <sup>a</sup>	4.0 - < 7.0  kg	80 mg	160 mg	1.600 mg		
	7.0 - < 9.0  kg	120 mg	240 mg	2.400 mg		
	9,0 – < 12,5 kg	160 mg	320 mg	3.200 mg		
	≥ 12,5 kg	200 mg	400 mg	4.000 mg		
Fidaxomicin (Spanne aus Granulat und Filmtablette)	$<4.0 \text{ kg} - \ge 12.5 \text{ kg}$	40 mg – 200 mg	80 mg – 400 mg	800 mg – 4.000 mg		

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

Berechnung der unteren Spanne:

 $80 \text{ mg pro } Tag \times 10 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 800 \text{ mg pro Jahr}$ 

Berechnung der oberen Spanne:

 $400 \text{ mg pro } Tag \times 10 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 4.000 \text{ mg pro Jahr}$ 

Die kontinuierliche Verabreichung des Medikamentes über 10 Behandlungstage variiert demnach zwischen einem Verbrauch pro Gabe alle zwölf Stunden von 40 mg (Granulat zur Herstellung einer oralen Suspension) bis 200 mg (Filmtabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und einem Jahresverbrauch von 800 mg bis 4.000 mg. Für die Therapie wird in jedem Fall eine 150 ml Flasche, welche insgesamt 4.400 mg des Wirkstoffes Fidaxomicin enthält und insgesamt 110 ml der Suspension entspricht, benötigt. Je nach Körpergewicht fällt dementsprechend ein niedrigerer oder höherer Verwurf an. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

# Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metronidazol oder Vancomycin)

# Metronidazol

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch werden anhand der Dosierung für Neugeborene und Jugendliche ab 12 Jahren berechnet, da diese beiden Altersklassen die minimale und maximale Spanne der Verabreichung von Metronidazol bei Patienten < 18 Jahren darstellt. Für die Berechnung der unteren Spanne wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Neugeborenen (< 1 Jahr) und eine tägliche Dosierung von 15 mg herangezogen. Analog zu den Tragenden Gründen des G-BA hinsichtlich der Berechnung der Kosten im Nutzenbewertungsverfahren zu Alkindi<sup>®</sup> wird das Körpergewicht von Neugeborenen den KiGGS-Referenzperzentilen für Kinder und Jugendliche des Robert Koch-Institutes entnommen. Das durchschnittliche Körpergewicht eines neugeborenen Jungen liegt demnach bei 3,53 kg und das eines Mädchens bei 3,39 kg. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b] Für die Berechnung der unteren Spanne wird somit das durchschnittliche Körpergewicht eines neugeborenen Mädchens verwendet, da dieses ein geringeres Körpergewicht aufweist. Bei einem Körpergewicht von 3,39 kg und einer täglichen Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht ergibt sich also ein täglicher Verbrauch pro Gabe von 50,85 mg, verabreicht als Infusionslösung. Für die Berechnung der oberen Spanne wird die tägliche Dosierung von 1.500 mg Metronidazol verwendet, welche in Tablettenform CDI-Patienten ab 12 Jahren gegeben werden. Unabhängig vom Alter beträgt die Behandlungsdauer 7 Tage. Es gibt keine indikationsspezifischen Angaben zur DDD von Metronidazol. [Fricke 2019] Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch als Spanne ist in Tabelle 3-23 abgebildet.

Tabelle 3-23: Dosierung und Verbrauch von Metronidazol (Patientenpopulation a))

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Altersstufe	Gewicht (kg) des Patienten	Verbrauch pro Gabe (einmal täglich) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Behand- lungstag (einmal täglich)	Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdaue r von 7 Tagen pro Jahr)
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie der P	atientenpopul	lation a) (mild	er behandlungsj	oflichtiger Verlauf)
Metronidazol	Säuglinge bis > 8Wochen	3,39 kg	50,85 mg	50,85 mg	355,95 mg
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre	_	1.500 mg	1.500 mg	10.500 mg
Metronidazol (Spanne aus Neugeborenen sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren)	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	_	50,85 mg – 1.500 mg	50,85 mg – 1.500 mg	355,95 mg – 10.500 mg

a: Die jeweilige tägliche Dosierung kann Kindern im Alter unter 8 Wochen auch zweimal täglich, Kindern ab 8 Wochen bis 12 Jahren bis zu viermal täglich sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren dreimal täglich verabreicht werden.

Berechnung der unteren Spanne:

 $50,85 \text{ mg pro } Tag \times 7 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 355,95 \text{ mg pro Jahr}$ 

Berechnung der oberen Spanne:

 $1.500~mg~pro~Tag \times 7~Behandlungstage~pro~Jahr = 10.500~mg~pro~Jahr$ 

Bei einem Verbrauch pro Gabe zwischen 50,85 mg (Infusionslösung) und 1.500 mg (Filmtabletten) pro Behandlungstag beträgt der Jahresverbrauch pro Patient von Metronidazol bei einer jährlichen Behandlungsdauer von 7 Tagen zwischen 355,95 mg und 10.500 mg.

# **Vancomycin**

Die Behandlung von milden CDI-Erkrankungen mit Vancomycin hängt, analog zu Metronidazol, vom Alter des Patienten ab und lässt sich in Neugeborene und Kinder ab 12 Jahre (minimale und maximale Spanne) unterteilen. Für die Behandlung von Neugeborenen soll ein Pulver zur Herstellung einer Lösung verwendet bzw. Kindern ab 12 Jahren kann Vancomycin als Hartkapsel verabreicht werden. [RIEMSER Pharma GmbH 2018a, RIEMSER Pharma GmbH 2018b] Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch werden jeweils als Spanne berechnet. Für die Berechnung der unteren Spanne wird wiederum, wie bei Metronidazol, das durchschnittliche Körpergewicht eines neugeborenen Mädchens (< 1 Jahr, 3,39 kg; entnommen aus KiGGS-Referenzperzentilen) herangezogen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013] Durch Multiplikation der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht mit den 3,39 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 33,9 mg (Einnahme alle 6 Stunden). Bei viermal täglicher Einnahme werden somit beim jüngsten Patientenkollektiv 135,6 mg pro Tag benötigt. Die obere Spanne ergibt sich aus der empfohlenen täglichen Dosierung von 125 mg alle 6 Stunden für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre. Der Behandlungszeitraum beträgt jeweils 10 Tage (siehe Tabelle 3-24). Die Amtliche DDD von Vancomycin beträgt 2.000 mg parenteral. [Fricke 2019]

Tabelle 3-24: Dosierung und Verbrauch von Vancomycin (Patientenpopulation a))

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Altersstufe	Gewicht (kg) des Patienten	Verbrauch pro Gabe (alle 6 Stunden)	Verbrauch pro Behand- lungstag (viermal täglich)	Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 10 Tagen pro Jahr)
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie der l	Patientenpopula	ntion a) (milde	r behandlungs <sub>]</sub>	oflichtiger Verlauf)
Vancomycin	Neugeborene	3,39 kg	33,9 mg	135,6 mg	1.356 mg
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren	_	125 mg	500 mg	5.000 mg
Vancomycin (Spanne aus Neugeborenen sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren)	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	_	33,9 mg – 125 mg	135,6 mg – 500 mg	1.356 mg – 5.000 mg

Berechnung der unteren Spanne:

135,6 mg pro  $Tag \times 10$  Behandlungstage pro Jahr = 1.356 mg pro Jahr

Berechnung der oberen Spanne:

500 mg pro Tag × 10 Behandlungstage pro Jahr = 5.000 mg pro Jahr

Der Verbrauch pro Behandlungstag liegt zwischen 135,6 mg (Lösung des Pulvers zur Herstellung einer Lösung in Wasser) und 500 mg (Hartkapseln). Daraus ergibt sich bei 10 Behandlungstagen pro Jahr ein Jahresverbrauch pro Patient von Vancomycin zwischen 1.356 mg und 5.000 mg.

#### Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Zu bewertendes Arzneimittel (Fidaxomicin als Filmtablette / Granulat)

Der Verbrauch pro Gabe sowie der Jahresverbrauch pro Patient von Fidaxomicin als Filmtablette bzw. als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht von der Schwere des Verlaufs abhängig und unterscheiden sich deshalb nicht zum milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vancomycin)

## Vancomycin

Vancomycin wird auch bei der Behandlung von schweren CDI-Erkrankungen als Pulverlösung an Kinder unter 12 Jahre verabreicht und Kinder ab 12 Jahre können das Arzneimittel in Form einer Hartkapsel oder, falls die Schluckfähigkeit es nicht zulässt, als Lösung einnehmen. Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch werden bei Patienten mit einer schweren CDI-Erkrankung ebenfalls als Spanne berechnet. Hier wird erneut das durchschnittliche Körpergewicht eines neugeborenen Mädchens von 3,39 kg und eine Tagesdosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden für die Berechnung der unteren Spanne des Verbrauchs pro Gabe verwendet. Für die Behandlung von schweren CDI-Erkrankungen bei Kindern ab 12 Jahren erhöht sich die tägliche Dosis auf 500 mg. Vancomycin wird, unabhängig vom Alter, bei der schweren und/oder rekurrenten CDI für 10 Tage verabreicht (siehe Tabelle 3-25). Als amtliche DDD wird für Vancomycin 2.000 mg angegeben. [Fricke 2019]

Tabelle 3-25: Dosierung und Verbrauch von Vancomycin (Patientenpopulation b))

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Altersstufe	Gewicht (kg) des Patienten	Verbrauch pro Gabe (alle 6 Stunden)	Verbrauch pro Behand- lungstag (viermal täglich)	Jahresverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 10 Tagen pro Jahr)
Zweckmäßige Vergleic	chstherapie der Pat	ientenpopula	tion b) (schwe	rer und/oder	rekurrenter Verlauf)
Vancomycin	Neugeborene	3,39 kg	33,9 mg	135,6 mg	1.356 mg
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren	-	500 mg	2.000 mg	20.000 mg
Vancomycin (Spanne aus Neugeborenen sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren)	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	_	33,9 mg – 500 mg	135,6 mg – 2.000 mg	1.356 mg – 20.000 mg

Berechnung der unteren Spanne:

135,6 mg pro  $Tag \times 10$  Behandlungstage pro Jahr = 1.356 mg pro Jahr

Berechnung der oberen Spanne:

 $2.000 \text{ mg pro } Tag \times 10 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 20.000 \text{ mg pro Jahr}$ 

Dementsprechend liegt die Spanne des Verbrauchs pro Gabe von Vancomycin bei schweren und/oder rekurrenten minderjährigen CDI-Fällen bei 135,6 mg (Lösung des Pulvers zur Herstellung einer Lösung in Wasser) bis 2.000 mg (Hartkapseln). Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt demnach zwischen 1.360 mg und 20.000 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) *und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)* Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro		
Fidaxomicin	PZN: 09537658  Dificlir 200 mg Filmtabletten 20 Stück zu 200 mg, N1 1.841,54 €	1.737,88 €	
Fidaxomicin	PZN: nicht verfügbar Dificlir Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 150 ml Flasche, N1 2.019,95 €	1.906,10 €	
Metronidazol	PZN: 05105488  METRONIDAZOL Fresenius Glas Infusionslösung 1 Stück zu 500 mg, N1 20,99 €	19,22 €	
	PZN: 02724311  ARILIN 500 Filmtabletten 10 Tabletten zu 500 mg, N1 15,74 €	13,60 €	
	PZN: 02587877  ARILIN 500 Filmtabletten 20 Tabletten zu 500 mg, N2 17,77 €	15,47 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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	
Vancomycin	PZN: 11284041 VANCOMYCIN Dr.Eberth 125 mg Hartkapseln 12 Stück zu 125 mg, N2 121,42 €	100,01 €	
	PZN:11284058 VANCOMYCIN Dr.Eberth 125 mg Hartkapseln 28 Stück zu 125 mg, N2 268,58 €	220,99 €	
	PZN: 03570695 VANCOMYCIN ENTEROCAPS 250 mg Hartkapseln 12 Stück zu 250 mg, N1 172,55 €	163,11 €	
	PZN: 03571648  VANCOMYCIN ENTEROCAPS 250 mg Hartkapseln 28 Stück zu 250 mg, N2 385,43 €	365,89 €	
	PZN: 12472448  VANCOMYCIN Dr.Eberth 500 mg P.z.H.e.Inf./L.z.Einn. 1 Stück zu 500 mg, N1 22,55 €	20,15 €	

a: 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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 01.02.2020 entnommen. [Lauer-Fischer 2020a, Lauer-Fischer 2020b, Lauer-Fischer 2020c, Lauer-Fischer 2020d, Lauer-Fi

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

GKV-Kosten des Arzneimittels =
Apothekenverkaufspreis – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt (7 % des
Herstellerabgabepreises)

Der Apothekenverkaufspreis von Fidaxomicin als Filmtablette beträgt 1.841,54 € und als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 2.019,95 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Der relevante Arzneimittelpreis wurde durch die Berücksichtigung von den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) bestimmt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 €, der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises. Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28 zeigen eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten am Beispiel von Fidaxomicin als Filmtablette sowie als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> 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.

Tabelle 3-27: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV von Fidaxomicin (Filmtablette)

	5	
	Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Packung Dificlir <sup>TM</sup> 200 mg Filmtabletten, 20 Filmtabletten	1.455,63 €
+	Großhandelshöchstzuschlag	38,50 €
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	1.494,13 €
+	Apothekenzuschlag	53,38 €
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.547,51 €
+	Umsatzsteuer (19 % auf Netto-AVP)	294,03 €
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.841,54 €
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 €aktuell)	1,77 €
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	101,89 €
=	GKV Kosten des Arzneimittels	1.737,88 €

Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; AVWG: Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabschlag; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch

Tabelle 3-28: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV von Fidaxomicin (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

	Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Packung Dificlir <sup>TM</sup> 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 150 ml 1 Stück	1.601,19 €
+	Großhandelshöchstzuschlag	38,50 €
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	1.639,69 €
+	Apothekenzuschlag	57,75 €
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.697,44 €
+	Umsatzsteuer (19 % auf Netto-AVP)	322,51 €
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	2.019,95 €
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 €aktuell)	1,77 €
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	112,08 €
=	GKV Kosten des Arzneimittels	1.906,10 €

Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; AVWG: Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabschlag; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch

a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.

b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

a: 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.

b: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.

c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten liegen die Kosten von Fidaxomicin als Filmtablette bei 1.737,88 €und als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei 1.906,10 €. Die GKV-Kosten der herangezogenen zweckmäßigen Vergleichspräparate Metronidazol und Vancomycin wurden analog berechnet und sind neben Fidaxomicin in Tabelle 3-29 aufgeschlüsselt.

Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel  Zu bewertendes	Hersteller abgabepreis in Euro Arzneimittel	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis <sup>a</sup> nach Rabatten in Euro	
Fidaxomicin Filmtablette 200 mg, 20 Stück	1.455,63 €	101,89 €	1.494,13 €	1,77 €	1.841,54 €	1.737,88 €	
Fidaxomicin Granulat 150 ml, 1 Stück	1.601,19 €	112,08 €	1.639,69 €	1,77 €	2.019,95 €	1.906,10 €	
Zweckmäßige Vo	Zweckmäßige Vergleichstherapie der Patientenpopulation a) (milder behandlungspflichtiger Verlauf)						
Metronidazol Fresenius 500 mg, 1 Stück	7,87 €	_	8,82 €	1,77 €	20,99 €	19,22 €	
Metronidazol ARILIN 500 500 mg, 10 Stück	3,71 €	0,37 €	4,53 €	1,77 €	15,74 €	13,60 €	
Metronidazol ARILIN 500 500 mg, 20 Stück	5,31 €	0,53 €	6,18 €	1,77 €	17,77 €	15,47 €	
Vancomycin Dr.Eberth 500 mg, 1 Stück	9,10 €	0,55 <b>€</b> 0,08 <b>€</b>	10,09 €	1,77 €	22,55 €	20,15 €	
Vancomycin Dr.Eberth 125 mg, 12 Stück	87,30 €	6,11 <b>€</b> 13,53 <b>€</b>	90,75 €	1,77 €	121,42 €	100,01 €	

\_

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> 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.

Arzneimittel	Hersteller abgabepreis in Euro	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis <sup>a</sup> nach Rabatten in Euro
Vancomycin Dr.Eberth 125 mg, 28 Stück	203,70 €	14,26 <b>€</b> 31,56 <b>€</b>	210,82 €	1,77 €	268,58 €	220,99 €
Zweckmäßige Vo	ergleichstherapi	e der Patiente	enpopulation b	) (schwerer und	l/oder rekurren	ter Verlauf)
Vancomycin Dr.Eberth 500 mg, 1 Stück	9,10 €	0,55 <b>€</b> 0,08 <b>€</b>	10,09 €	1,77 €	22,55 €	20,15 €
Vancomycin ENTEROCAPS 250 mg, 12 Stück	127,75 €	7,67 €	132,47 €	1,77 €	172,55 €	163,11 €
Vancomycin ENTEROCAPS 250 mg, 28 Stück	296,12 €	17,77 €	306,15 €	1,77 €	385,43 €	365,89 €

a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.

b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

c: Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V

d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V

e: Festbetrag (Stufe I)

f: 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.

# 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

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
Zu bewertendes Arzn	eimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Verglei	chstherapie der Patientenp	opulation a) (milder be	ehandlungspflicht	iger Verlauf)
Metronidazol	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

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
Zu bewertendes Arzn	eimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Verglei	chstherapie der Patientenp	opulation b) (schwerer	und/oder rekurre	enter Verlauf)
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	Keine	Keine	Keine

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 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 Fachinformationen für Fidaxomicin (Dificlir<sup>TM</sup>) sowie in derjenigen von Metronidazol und Vancomycin sind im Rahmen der jeweiligen Behandlung keine weiteren zusätzlich notwendigen Leistungen vorgesehen, welche zusätzlich zur medikamentösen Behandlung durchgeführt werden müssten. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b, B. Braun Melsungen AG 2019, Drossapharm GmbH 2019a, Drossapharm GmbH 2019b, Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018, ratiopharm GmbH 2018, RIEMSER Pharma GmbH 2018b, RIEMSER Pharma GmbH 2018a] Somit fallen weder beim zu bewertenden Arzneimittel noch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Im Falle von Metronidazol werden im nachfolgenden ebenso keine sonstigen GKV-Leistungen für eine Herstellung von antibiotika- und virustatikahaltigen Infusionslösungen berechnet, da die vorliegenden Präparate bereits als fertige Infusionslösung vorliegen. Zudem ist es wichtig, bei einer CDI auf den Wasser- Säure-, Base- sowie Elektrolythaushalt zu achten und diesen zu normalisieren und stabilisieren. [Schneider 2007, Sammons 2013, Hagel 2015]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-30 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
_	_

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-33 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-30 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-32 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf		Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapi	e der Patientenpopulation	a) (milder behandlung	spflichtiger Verlauf)
Metronidazol	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	Keine	Keine

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Population bzw. Patientengruppe Vergleichstherapie)		Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin (Filmtablette)	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	Keine	Keine
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup> Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf		Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapi	e der Patientenpopulation	b) (schwerer und/oder	rekurrenter Verlauf)
Vancomycin	Clostridioides-difficile- Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	Keine	Keine

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

# 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes	Arzneimittel				
Fidaxomicin (Filmtablette) <sup>a</sup>	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	1.737,88 €	Keine	Keine	1.737,88 €
Fidaxomicin (Granulat) <sup>b</sup>	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	1.906,10 €	Keine	Keine	1.906,10 €
Fidaxomicin (Spanne aus Filmtablette und Granulat)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	1.737,88 € - 1.906,10 €	Keine	Keine	1.737,88 € – 1.906,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige V	ergleichstherapie der l	Patientenpopulati	ion a) (milder b	ehandlungspflic	htiger Verlauf)
Metronidazol (Patienten unter 12 Jahren)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	134,54 €	Keine	Keine	134,54 €
Metronidazol (Patienten ab 12 Jahren)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	29,07 €	Keine	Keine	29,07 €
Metronidazol (Spanne aus allen Alters- kategorien)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	29,07 € – 134,54 €	Keine	Keine	29,07 € – 134,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Vancomycin (Patienten unter 12 Jahren)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	60,45 €	Keine	Keine	60,45 €
Vancomycin (Patienten ab 12 Jahren)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	321,00 €	Keine	Keine	321,00 €
Vancomycin (Spanne aus allen Alters- kategorien)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungs- pflichtigen Krankheitsverlauf	60,45 € – 321,00 €	Keine	Keine	60,45 € – 321,00 €

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten: [Astellas Pharma GmbH 2020]

a: Für die Kostenberechnung wurde die Dosierung für Patienten ab 12,5 kg herangezogen.

b: Für die Kostenberechnung wurde die Dosierung für Patienten < 4,0 kg herangezogen.

c: 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.

Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes	Arzneimittel				
Fidaxomicin (Filmtablette) <sup>a</sup>	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	1.737,88 €	Keine	Keine	1.737,88 €
Fidaxomicin (Granulat) <sup>b</sup>	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	1.906,10 €	Keine	Keine	1.906,10 €
Fidaxomicin (Spanne aus Filmtablette und Granulat)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	1.737,88 € – 1.906,10 €	Keine	Keine	1.737,88 € – 1.906,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige V	ergleichstherapie der l	Patientenpopulati	ion a) (milder l	oehandlungspflic	htiger Verlauf)
Vancomycin (Patienten unter 12 Jahren)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	60,45 €	Keine	Keine	60,45 €
Vancomycin (Patienten ab 12 Jahren)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	1.058,00 €	Keine	Keine	1.058,00 €
Vancomycin (Spanne aus allen Alters- kategorien)	Clostridioides- difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf	60,45 € – 1.058,00 €	Keine	Keine	60,45 € – 1.058,00 €

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten: [Astellas Pharma GmbH 2020]

a: Für die Kostenberechnung wurde die Dosierung für Patienten ab 12,5 kg herangezogen.

b: Für die Kostenberechnung wurde die Dosierung für Patienten < 4,0 kg herangezogen.

c: 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.

# Berechnung der Jahrestherapiekosten

Nachstehend werden die Rechenwege je Wirkstoff zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die jeweilige Patientenpopulation dargestellt. Analog zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in den Tragenden Gründen des G-BA zum vorherigen Anwendungsgebiet von Fidaxomicin basieren die nachfolgenden Berechnungen auf ganzen Packungen, inklusive eines eventuell entstehenden Verwurfs. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

# Patienten unter 18 Jahren mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Zu bewertendes Arzneimittel (Fidaxomicin)

Fidaxomicin als Filmtablette

Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich für Fidaxomicin aus den Kosten der benötigten Packungen, ausgehend vom Verbrauch, pro Jahr.

GKV-Kosten pro Packung × benötigte Anzahl an Packungen pro Jahr = GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient

Für die Behandlung mit Fidaxomicin wird eine Tagesdosis von 400 mg empfohlen, welche 2 Filmtabletten à 200 mg entspricht. Bei einer Behandlungsdauer von 10 Tagen wird pro Patient eine Packung à 20 Filmtabletten benötigt.

Somit belaufen sich die Jahrestherapiekosten bei der Verabreichung von Fidaxomicin als Filmtablette auf 1.737,88 €pro Patient bei 10 Verabreichungen pro Jahr.

#### Fidaxomicin als Granulat

Die Tagesdosis von Fidaxomicin für Kinder liegt bei 80 – 400 mg und einem Jahresverbrauch von 800 – 4.000 mg. Eine 150 ml Flasche enthält 7,7 Gramm Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, welches insgesamt 4,4 Gramm (= 4.400 mg) Wirkstoff Fidaxomicin enthält. Eine Flasche ist für die 10-tägige Therapie, unabhängig vom Körpergewicht, somit ausreichend.

$$1.906,10 €^4 \times 1 \ Packung = 1.906,10 € \ pro \ Jahr$$

Folglich betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient bei Verabreichung von Fidaxomicin als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei 10 Verabreichungen pro Jahr in jedem Fall 1.906,10 €

Analog zu diesem Vorgehen kann die Berechnungsweise zur Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. auf die Kostenberechnung der Population b) übertragen werden.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metronidazol oder Vancomycin)

Metronidazol für Kinder unter 12 Jahren

Metronidazol wird, unabhängig vom Schweregrad der CDI-Erkrankung, als Infusionslösung an Neugeborene verabreicht. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die Metronidazol Fresenius Glas Infusionslösung 500 mg (N1,  $1 \times 100$  ml) zurückgegriffen. Neugeborene benötigen täglich 50,85 mg bzw. insgesamt 355,95 mg für eine 7-tägige Therapie mit insgesamt 7 Verabreichungen. Da gemäß der Fachinformation von Metronidazol B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung Reste im Behältnis nach Anbruch verworfen und nicht für die spätere Anwendung aufbewahrt werden sollen, werden, trotz des täglich in hohem Maße entstehenden Verwurfs, sieben Packungen (eine Packung pro Tag) für die gesamte Behandlungsdauer benötigt.

Somit betragen die Jahrestherapiekosten 134,54 €pro Patient bei 7 Verabreichungen pro Jahr für neugeborene Kinder.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> 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.

# Metronidazol für Kinder ab 12 Jahren

Ab einem Alter von 12 Jahren wird Metronidazol täglich in einer Wirkstärke von 1.500 mg über 7 Tage hinweg gegeben, sodass insgesamt 10.500 mg als Jahresverbrauch zur Berechnung der oberen Spanne anfallen. Da eine N2-Packung mit 20 Filmtabletten à 500 mg (ARILIN 500 Filmtabletten) nicht ausreichend ist, muss zudem eine N1-Packung mit 10 Filmtabletten à 500 mg (ARILIN 500 Filmtabletten) in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einfließen. Demzufolge ergeben sich neun Filmtabletten Verwurf in der N1-Packung

Unter Verwendung der beiden genannten Packungsgrößen fallen pro Patient insgesamt 28,95 € bei einer 7-tägigen Metronidazol-Therapie von CDI-Patienten über 12 Jahren mit behandlungspflichtigen mildem Verlauf an.

Somit ergeben sich für Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Verlauf Jahrestherapiekosten pro Patient in der Höhe von 29,07 €– 134,54 €

# Vancomycin für Kinder unter 12 Jahren

Vancomycin wird, unabhängig vom Schweregrad der CDI-Erkrankung, als orale Gabe, welche durch Lösung eines Pulvers zur Herstellung einer Lösung entsteht, an Neugeborene verabreicht. Für eine 10-tägige Therapie beläuft sich der Jahresverbrauch auf 1.360 mg. Da die orale Zubereitung lediglich eine Haltbarkeit von 96 Stunden (≜ 4 Tagen) aufweist, kann im Folgenden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten keine 1.000 mg Packung herangezogen werden. Der entstehende Verwurf aufgrund der geringen Haltbarkeit macht diese Packungsgröße nicht mehr zur wirtschaftlichsten Alternative. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der unteren Spanne der Vancomycin-Kosten wird demnach dreimal auf die VANCOMYCIN Dr.Eberth 500 mg P.z.H.e.Inf./L.z.Einn (N1, 1 Stück) zurückgegriffen.

$$20.15$$
 € × 3 Packungen =  $60.45$  € pro Jahr

Folglich betragen die Jahrestherapiekosten für neugeborene Kinder bei der 10-tägigen Verabreichung von Vancomycin 60,45 €pro Patient pro Jahr.

Vancomycin für Kinder ab 12 Jahren

Zur Berechnung der wirtschaftlichsten oberen Spanne der Jahrestherapiekosten von Vancomycin bei milden behandlungspflichtigen CDI-Fällen werden zur Deckung des Jahresverbrauchs von 5.000 mg innerhalb der 10 Behandlungstage pro Jahr 40 Hartkapseln à 125 mg benötigt. Die Jahrestherapiekosten basieren deshalb auf einer Packung VANCOMYCIN Dr.Eberth 125 mg Hartkapseln (N1, 12 Stück) und einer Packung VANCOMYCIN Dr.Eberth 125 mg Hartkapseln (N2, 28 Stück).

$$100,01 € × 1 \ Packung + 220,99 € × 1 \ Packung = 321,00 €$$

Somit beträgt die obere Spanne der Jahrestherapiekosten von Vancomycin 321,00 € bei Patienten mit CDI, welche einen milden behandlungspflichtigen Verlauf erfahren.

Somit ergeben sich für Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Verlauf Jahrestherapiekosten pro Patient in der Höhe von 60,45 €– 321,00 €

#### Patienten unter 18 Jahren mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

# Zu bewertendes Arzneimittel (Fidaxomicin)

Die Jahrestherapiekosten pro Patient unterscheiden sich bei schwerem und/oder rekurrentem Verlauf der CDI nicht von denjenigen mit einem milden behandlungspflichtigen Verlauf und betragen dementsprechend bei Filmtabletten 1.737,88 €und als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 1.906,10 € pro Jahr.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vancomycin)

#### Vancomycin

Vancomycin für Kinder unter 12 Jahren

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Vancomycin bei schwerem und/oder rekurrentem Verlauf weicht für die untere Spanne vom Patientenkollektiv mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf nicht ab.

Folglich betragen die Jahrestherapiekosten für neugeborene Kinder bei der 10-tägigen Verabreichung von Vancomycin 60,45 €pro Patient pro Jahr.

Vancomycin für Kinder ab 12 Jahren

Für die Berechnung der oberen Spanne der Jahrestherapiekosten von Vancomycin bei CDI-Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Verlauf CDI-Fällen werden zur Deckung des Jahresverbrauchs von 20.000 mg innerhalb der 10 Behandlungstage pro Jahr 40 Hartkapseln à 250 mg benötigt. Die Jahrestherapiekosten basieren deshalb auf zwei Packungen VANCOMYCIN ENTEROCAPS 250 mg Hartkapseln (N1, 12 Stück) und zwei Packungen VANCOMYCIN ENTEROCAPS 250 mg Hartkapseln (N2, 28 Stück).

Die obere Spanne der Jahrestherapiekosten von Vancomycin beträgt 1.058,00 €bei Patienten mit CDI und einem schweren und/oder rekurrenten Verlauf.

Somit ergeben sich für Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Verlauf Jahrestherapiekosten pro Patient in der Höhe von 60,45 €– 1.058,00 €

-

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> 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.

# 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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Erweiterung der Zulassung von Fidaxomicin für Patienten < 18 Jahren zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD), wird von einer GKV-relevanten Zielpopulation in Höhe von 337 Patienten ausgegangen, von welcher 152 GKV-Patienten einer milden Krankheitsschwere bzw. 185 GKV-Patienten einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf zugeordnet werden können.

Im Folgenden wird ausgeführt, warum eine genaue Bezifferung der Versorgungsanteile für Fidaxomicin in dieser Zielpopulation nicht verlässlich vorhergesagt werden kann, und welche Rolle mögliche Einflussfaktoren dabei spielen könnten. Im Einzelnen werden betrachtet:

- Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiteren aktuell vorhandenen Therapieoptionen
- Kontraindikationen und Therapieabbruchraten
- Versorgungskontext
  - o Einfluss von Steuerungsinstrumenten
  - o Ambulanter und stationärer Bereich
- Patientenpräferenz

# Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Fidaxomicin wurde von Astellas die vom G-BA festgelegte ZVT "Vancomycin" sowohl für Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf als auch für Patienten mit einem schwerem und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a]

Derzeit sind die Behandlungsmöglichkeiten im Patientenkollektiv der Kinder und Jugendlichen ähnlich zu denen des Erwachsenenkollektivs. Allerdings fehlt es an klar definierten Therapieempfehlungen speziell für Kinder und Jugendliche. In Deutschland stehen mit der S2k-Leitlinie "Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple" sowie der Leitlinie der DGHO zu "Gastrointestinale Komplikationen mit einem Schwerpunkt auf Diarrhoe und Colitis, speziell bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen", insgesamt zwei Leitlinien zur Behandlung der CDI zur Verfügung. [Hagel 2015, Schmidt-Hieber 2018] Keine beiden spezifische Behandlungsempfehlungen der weist iedoch Patientenkollektiv < 18 Jahren aus. Einzig die amerikanische Leitlinie der IDSA / SHEA von McDonald et al. gibt differenzierte Behandlungsempfehlungen für Erwachsene und Kinder vor. [McDonald 2018] In dieser wird – analog der Festlegung der ZVT des G-BA – sowohl Metronidazol und Vancomycin zur Behandlung der milden CDI als auch Vancomycin zur Behandlung der schweren CDI sowie nach Auftreten von Rezidiven empfohlen.

Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten mit einer CDI – unabhängig von der Behandlungsschwere – für eine Behandlung mit Fidaxomicin geeignet sind und besonders von einer Therapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven profitieren.

# Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Fidaxomicin ist eine in der Versorgung bereits erprobte Substanz, welche ein positives Sicherheitsprofil aufweist. Folglich sind innerhalb der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen durch Kontraindikationen und Therapieabbrüche keine Einflüsse auf die Größe des zu behandelnden Patientenkollektivs zu erwarten. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

# Versorgungskontext

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Es ist davon auszugehen, dass Leitlinien einen Einfluss auf den Einsatz des Medikamentes haben. Wie jedoch zuvor ausgeführt, liegt nur eine amerikanische, spezifische Leitlinie für Kinder und Jugendliche zur Behandlung der CDI vor. Spezifische Empfehlungen im Rahmen deutscher Leitlinien fehlen gänzlich. [Hagel 2015, McDonald 2018, Schmidt-Hieber 2018]

Es ist nicht absehbar, in welchem Ausmaß mögliche Empfehlungen in internationalen Leitlinien Berücksichtigung und mit welcher Geschwindigkeit die Empfehlungen folglich Eingang in die Versorgungspraxis finden werden.

#### Ambulanter und stationärer Bereich

Es ist zu erwarten, dass eine milde CDI sowie insbesondere eine schwere und/oder rekurrente CDI bei Kindern und Jugendlichen überwiegend im stationären *Setting* behandelt werden. Bedenkt man, dass ein Großteil der Kinder ebenfalls eine schwere Primärerkrankung, wie zum Beispiel maligne Tumore, Immundefekte oder sonstiges aufweist, wird die CDI nosokomial erworben sein und ebenfalls dort behandelt werden.

Das ein großer Anteil an Patienten im stationären Bereich erwartet wird, ist in Einklang mit einer Sekundärdatenauswertung von Lübbert et al. aus dem Jahr 2016. Demnach sind 85 % aller Fälle nosokomial erworben und lediglich ein Anteil von 15 % resultiert aus dem ambulanten Bereich. [Lübbert 2016] Auch wenn weitere Quellen einen höheren Anteil an einer ambulant erworbenen CDI bei Kindern ausweisen (51–53 %) [El-Matary 2019, Weil 2007], so ist dennoch davon auszugehen, dass diese im vorliegenden Patientenkollektiv überwiegend einen stationären Aufenthalt erforderlich macht.

#### **Patientenpräferenz**

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Patienten (insbesondere die Kinder und Jugendlichen) sich der Empfehlung des Arztes anschließen werden. Aus diesem Grund werden die Patientenpräferenzen per se für die Entscheidung zwischen verschiedenen medikamentösen Behandlungen keine Rolle spielen.

# Schlussfolgerungen zum erwarteten Versorgungsanteil

Auf Basis der zuvor beschriebenen Aspekte wird lediglich ein spezifischer Anteil der zuvor bestimmten und infrage kommenden Zielpopulation eine Behandlung mit Fidaxomicin erhalten. Wie groß jedoch dieser Anteil sein und auf den ambulanten Bereich entfallen wird, ist jedoch nicht valide schätzbar.

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.

Auf Basis der zuvor beschriebenen Aspekte ist eine detaillierte Beschreibung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht valide schätzbar, weshalb im nachfolgenden auf eine Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils verzichtet wird.

# 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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Abschnitt 3.3.2)

Die Grundlage für die Angabe zur Behandlungsdauer, der Dosierung, dem Verbrauch bzw. der amtlichen DDD des beschriebenen Arzneimittels bilden die jeweilige Fachinformation ab. Verfügbare DDD für die dargestellten Wirkstoffe Fidaxomicin, Metronidazol und Vancomycin werden aus der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) nur ergänzend dargestellt.

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 3.3.3), Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) und Angaben zu Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5)

Die Angaben zu den Apothekenverkaufspreisen sowie der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 01.02.2020 entnommen. Diese bildeten die Basis für die Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV.

Mögliche zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

# Angaben zu Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6)

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den aktuellen Leitlinien und auf einer Sekundärdatenanalyse von Lübbert et al. aus dem Jahr 2016 sowie weiteren Primärpublikationen bei pädiatrischen Patienten mit einer CDI.

#### Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-128. Fidaxomicin. Stand: 18.09.2018. 2018a.
- 2. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation. Stand: 02.2020. 2020a.
- 3. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 03.03.2020]. 2020b.
- 4. Drossapharm GmbH. Metronidazol Artesan-Drossapharm: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2019a.
- 5. Drossapharm GmbH. Metronidazol 400 mg Drossapharm: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2019b.
- 6. B. Braun Melsungen AG. Metronidazol B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2019.
- 7. ratiopharm GmbH. Metronidazol-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2018.
- 8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2018.
- 9. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2018; 66(7): e1-e48.
- 10. RIEMSER Pharma GmbH. Vancomycin "Lederle" 500 mg: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2018a.
- 11. RIEMSER Pharma GmbH. Vancomycin ENTEROCAPS<sup>®</sup> 125 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 04.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2018b.
- 12. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDDfür Deutschland im Jahre 2020 [online]. Angaben Stand: URL: http://www.wido.de/arz\_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 30.01.2020]. 2019.

- 13. Robert Koch-Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage. [online]. Stand: 2013. URL: <a href="https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\_Referenzperzentile.pdf?">https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\_Referenzperzentile.pdf?</a> blob=publicationFile [Zugriff: 14.03.2019]. 2013.
- 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Hydrocortison [online]. Stand: 01.11.2018. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5380/2018-11-01">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5380/2018-11-01</a> AM-RL-XII Hydrocortison D-359 TrG.pdf [Zugriff: 27.06.2019]. 2018b.
- 15. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DIFICLIR 200 mg Filmtabletten 20 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020a.
- 16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ARILIN 500 Filmtabletten 10 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020b.
- 17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ARILIN 500 Filmtabletten 20 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020c.
- 18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu METRONIDAZOL Fresenius Glas Infusionslösung 1x100 ml [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020d.
- 19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANCOMYCIN Dr.Eberth 125 mg Hartkapseln 12 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: https://www.lauer-fischer.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2020e.
- 20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANCOMYCIN Dr.Eberth 125 mg Hartkapseln 28 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: https://www.lauer-fischer.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2020f.
- 21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANCOMYCIN Dr.Eberth 500mg P.z.H.e.Inf./L.z.Einn. 1 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020g.
- 22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANCOMYCIN ENTEROCAPS 250 mg Hartkapseln 12 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020h.
- 23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANCOMYCIN ENTEROCAPS 250 mg Hartkapseln 28 St [online]. Stand: 01.02.2020. URL: <a href="https://www.lauer-fischer.de">https://www.lauer-fischer.de</a> [Zugriff: 30.01.2020]. 2020i.
- 24. Schneider, T., Eckmanns, T., Ignatius, R., Weist, K., Liesenfeld, O. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Dtsch Arztebl International 2007; 104(22): A-1588.
- 25. Sammons, J. S., Toltzis, P., Zaoutis, T. E. Clostridium difficile Infection in children. JAMA pediatrics 2013; 167(6): 567-73.

- 26. Hagel, S., Epple, H.-J., Feurle, G. E., Kern, W. V., Jansen, P. L. et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [online]. Stand: 31.01.2015. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/021-024l\_S2k\_Infektiöse\_Gastritis\_2015-02-verlaengert.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/021-024l\_S2k\_Infektiöse\_Gastritis\_2015-02-verlaengert.pdf</a> [Zugriff: 04.03.2019]. 2015.
- 27. Astellas Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2020. 2020.
- 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fidaxomicin [online]. Stand: 04.07.2013. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04\_AM-RL-XII\_Fidaxomicin\_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04\_AM-RL-XII\_Fidaxomicin\_TrG.pdf</a> [Zugriff: 12.06.2019]. 2013.
- 29. Schmidt-Hieber, M., Bierwirth, J., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Hentrich, M. et al. Gastrointestinale Komplikationen (Schwerpunkt: Diarrhoe und Colitis) bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-komplikationen-schwerpunkt-diarrhoe-und-colitis-bei-patienten-mit-haematologischen-und-onkologischen-erkrankungen/@@guideline/html/index.html [Zugriff: 20.08.2019]. 2018.
- 30. Lübbert, C., Zimmermann, L., Borchert, J., Horner, B., Mutters, R. et al. Epidemiology and Recurrence Rates of Clostridium difficile Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. Infect Dis Ther 2016; 5(4): 545-554.
- 31. El-Matary, W., Nugent, Z., Yu, B. N., Lix, L. M., Targownik, L. E. et al. Trends and Predictors of Clostridium difficile Infection among Children: A Canadian Population-Based Study. The Journal of pediatrics 2019; 206: 20-25.
- 32. Weil, H. P., Fischer-Brugge, U., Harmanus, C., Mattner, F., Gastmeier, P. et al. O329 High incidence of Clostridium difficile associated diarrhoea with a community onset in a hyperendemic region in Germany. International journal of antimicrobial agents 2007; 29: S69.

# 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

# 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 jeweiligen Inhalt der deutschen Fachinformation von Fidaxomicin (Dificlir<sup>TM</sup>) zu 200 mg Filmtabletten sowie 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

# **DIFICLIR 200 mg Filmtabletten**

#### Anwendungsgebiete

DIFICLIR Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

# Dosierung und Art der Anwendung

# **Dosierung**

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann für erwachsene Patienten<sup>6</sup> angewendet werden, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben.

# Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

#### 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

# Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage unter Anwendung der Filmtabletten oder des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 12,5 kg wird eine reduzierte Dosis empfohlen. Siehe Fachinformation für DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> 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. [European Medicines Agency (EMA) 2019]

# Art der Anwendung

DIFICLIR ist zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit Wasser eingenommen werden.

Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

# Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

# Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden.

Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.

# Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### Pseudomembranöse Kolitis, fulminante oder lebensbedrohliche CDI

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis sowie fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.

# Gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fidaxomicin mit potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

# Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien hat nur ein Patient im Alter von unter 6 Monaten Fidaxomicin erhalten. Daher sollte die Behandlung von Patienten im Alter von unter 6 Monaten mit Vorsicht erfolgen.

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 Analatresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten immer gesucht und eine *C. difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

# Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

# Einfluss von P-gp-Inhibitoren auf Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis des P-gp-Inhibitors Ciclosporin A zusammen mit einer Einzeldosis Fidaxomicin bei gesunden Probanden resultierte in einem 4- bzw. 2-fachen Anstieg der C<sub>max</sub> und AUC von Fidaxomicin sowie in einem 9,5- bzw. 4-fachen Anstieg der C<sub>max</sub> und AUC des aktiven Hauptmetaboliten OP-1118. Da die klinische Relevanz dieser erhöhten Exposition unklar ist, wird eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

# Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

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

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.

# Einfluss von Fidaxomicin auf andere Transporter

Fidaxomicin hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP. Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine klinisch signifikante Auswirkung auf die AUC<sub>inf</sub> von Rosuvastatin.

# Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

# Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

# Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fidaxomicin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

# <u>Fertilität</u>

Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

# Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DIFICLIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# Nebenwirkungen

# Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

# Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 1 der Fachinformation (siehe Tabelle 3-37) enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Verabreichung von Fidaxomicin im Rahmen der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen auftraten, gemeldet für mindestens zwei Patienten, nach Systemorganklasse.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq$  1/10); häufig ( $\geq$  1/100, < 1/10); gelegentlich ( $\geq$  1/1.000, < 1/100); selten ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-37: Nebenwirkungen

MedDRA- Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hautausschlag, Juckreiz	Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Dyspnoe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation	Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit	

# Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Angioödem und Dyspnoe, wurden nach Erteilung der Zulassung berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

# Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bei 136 Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren geprüft. Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar sind. Zusätzlich zu den in Tabelle 1 der Fachinformation (siehe Tabelle 3-37) gezeigten Nebenwirkungen wurden zwei Fälle von Urtikaria berichtet.

# Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website <a href="http://www.bfarm.de">http://www.bfarm.de</a> anzuzeigen.

# Überdosierung

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing-Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet. Dennoch kann die Gefahr von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden und daher wird zu den üblichen unterstützenden Maßnahmen geraten.

# DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

# Anwendungsgebiete

DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird angewendet zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen<sup>7</sup>, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

# Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg (5 ml) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

# Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

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

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> 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. [European Medicines Agency (EMA) 2019]

Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

# Kinder und Jugendliche

Für die geeignete Dosierung bei Kindern und Jugendlichen können DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder DIFICLIR Filmtabletten angewendet werden.

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg (5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

Die empfohlene, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage anzuwendende Dosis der Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche, bezogen auf das Körpergewicht, ist in der folgenden Tabelle der Fachinformation (siehe Tabelle 3-38) dargestellt.

Tabelle 3-38: 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
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

# Art der Anwendung

DIFICLIR ist zum Einnehmen (durch orale Aufnahme oder falls notwendig über eine enterale Ernährungssonde unter Anwendung einer Spritze).

Das Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Gabe über eine enterale Ernährungssonde, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Hinweise zur Anwendung der Suspension zum Einnehmen:

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.

# Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

# Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden.

Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.

# Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

# Pseudomembranöse Kolitis, fulminante oder lebensbedrohliche CDI

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis sowie fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.

# Gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fidaxomicin mit potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

# DIFICLIR enthält Natrium

DIFICLIR enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien hat nur ein Patient im Alter von unter 6 Monaten und kein Patient mit einem Körpergewicht unter 4 kg Fidaxomicin erhalten. Daher sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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 Analatresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten immer gesucht und eine *C. difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

#### Natriumbenzoatgehalt

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

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

# Einfluss von P-gp-Inhibitoren auf Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis des P-gp-Inhibitors Ciclosporin A zusammen mit einer Einzeldosis Fidaxomicin bei gesunden Probanden resultierte in einem 4- bzw. 2-fachen Anstieg der C<sub>max</sub> und AUC von Fidaxomicin sowie in einem 9,5- bzw. 4-fachen Anstieg der C<sub>max</sub> und AUC des aktiven Hauptmetaboliten OP-1118. Da die klinische Relevanz dieser erhöhten Exposition unklar ist, wird eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

# Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

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

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.

#### Einfluss von Fidaxomicin auf andere Transporter

Fidaxomicin hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von

200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine klinisch signifikante Auswirkung auf die AUC<sub>inf</sub> von Rosuvastatin.

# Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

# Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

# Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fidaxomicin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

# Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DIFICLIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# Nebenwirkungen

# Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

# Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 2 der Fachinformation (siehe Tabelle 3-39) enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Anwendung von Fidaxomicin im Rahmen der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen auftraten, gemeldet für mindestens zwei Patienten, nach Systemorganklasse.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq$  1/10); häufig ( $\geq$  1/100, < 1/10); gelegentlich ( $\geq$  1/1.000, < 1/100); selten ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-39: Nebenwirkungen

MedDRA- Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hautausschlag, Juckreiz	Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Dyspnoe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation	Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit	

# Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Angioödem und Dyspnoe, wurden nach Erteilung der Zulassung berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

# Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bei 136 Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren geprüft. Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen gleich sind. Zusätzlich zu den in Tabelle 2 der Fachinformation (siehe Tabelle 3-39) gezeigten unerwünschten Ereignissen wurden zwei Fälle von Urtikaria berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website <a href="http://www.bfarm.de">http://www.bfarm.de</a> anzuzeigen.

# Überdosierung

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing-Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet. Dennoch kann die Gefahr von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden und daher wird zu den üblichen unterstützenden Maßnahmen geraten.

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

Nicht zutreffend.

# 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) liegt zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor. In der Produktinformation sind im Annex II die nachfolgend aufgelisteten Punkte bezüglich der Bedingungen des Inverkehrbringens enthalten. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020c]

# A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

# B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
  - Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

# 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) im Rahmen des EPAR erstellt.

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

Nicht zutreffend.

# 3.4.4 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 folgenden Angaben wurden dem EU Risk Management Plan (RMP) [Astellas Pharma Europe B.V 2019] entnommen.

Tabelle 3-40: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Keine
Bedeutende potentielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-41: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilen- steine	Termin der Einreichung	
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind					
Keine	Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (Specific Obligations) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen					
Keine					
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten					
Keine					

Tabelle 3-42: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Keine		

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

Nicht zutreffend.

# 3.4.5 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

# 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Produktinformation von Fidaxomicin (Dificlir<sup>TM</sup>), den jeweiligen Fachinformationen sowie dem RMP entnommen. [Astellas Pharma Europe B.V 2019, Astellas Pharma Europe B.V. 2020c, Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

#### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation. Stand: 02.2020. 2020a.
- 2. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2020. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020b.
- 3. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Stand: 12.12.2019. 2019.
- 4. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten bzw. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Produktinformation. Stand: 02.2020. 2020c.
- 5. Astellas Pharma Europe B.V. EU RISK MANAGEMENT PLAN. FIDAXOMICIN (DIFICLIR®). Version 13.0. Stand: 11.2019. 2019.

# 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-43: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)			
Fida	Fidaxomicin (Tabletten)					
	nicht zutreffend	-	_			
Fidaxomicin (Granulat) <sup>a</sup>						
	nicht zutreffend	-	-			
a: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Deutschland nicht verfügbar.						

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben der Fachinformationen von Fidaxomicin geben den Stand zum 02.2020 wieder. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die Gabe der Fidaxomicin Filmtablette oder des Granulats erfordert keinerlei weitere ärztliche Leistung. Folglich sind keine Anpassungen des EBM-Katalogs notwendig.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

#### Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

#### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- 1. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation. Stand: 02.2020. 2020a.
- 2. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2020. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020b.