

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlr™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	15
Abkürzungsverzeichnis.....	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	111
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	112
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT.....	115
4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Todesfälle“ – RCT.....	115

4.3.1.3.1.2	Endpunktkategorie „Morbidity“ – RCT	121
4.3.1.3.1.2.1	Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ – RCT 121	
4.3.1.3.1.2.2	Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ – RCT 131	
4.3.1.3.1.2.3	Endpunkt „Globale Heilung“ – RCT	138
4.3.1.3.1.2.4	Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – RCT	147
4.3.1.3.1.2.5	Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ – RCT	153
4.3.1.3.1.2.6	Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – RCT	159
4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT	165
4.3.1.3.1.3.1	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT	165
4.3.1.3.1.3.2	Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ – RCT	171
4.3.1.3.1.3.3	Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ – RCT	177
4.3.1.3.1.3.4	Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT 183	
4.3.1.3.1.3.5	Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT	189
4.3.1.3.1.3.6	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – RCT	195
4.3.1.3.1.3.7	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)“ – RCT	222
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	226
4.3.1.3.2.1.1	Subgruppenanalysen „Morbidity“	244
4.3.1.3.2.1.2	Subgruppenanalysen „Sicherheit“	253
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	254
4.3.2	Weitere Unterlagen	257
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	257
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	257
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	257
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	258
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	258
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	261
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	261
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	261
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	261
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	261
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	262
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	263
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	264
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	264
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	264
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	264
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	265
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	265

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	265
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	266
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	266
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	267
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	267
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	269
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	281
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	282
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	282
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	282
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	282
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	282
4.6	Referenzliste.....	284
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		290
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		295
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		297
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		301
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		331
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		357
Anhang 4-G : A priori dargestellte Subanalysen zur gesamten Studienpopulation.....		396
Anhang 4-H : Ergänzende Darstellung der Hauptanalysen und Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Mortalität.....		452
Endpunkt: „Todesfälle“		453
Anhang 4-I : Ergänzende Darstellung der Hauptanalysen und Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität		463
Endpunkt: „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“		464
Endpunkt: „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“		477
Endpunkt: „Globale Heilung“		531
Endpunkt: „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“		587
Endpunkt: „Rekurrenz der CDAD“		614
Endpunkt: „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“		671
Anhang 4-J : Ergänzende Darstellung der Hauptanalysen und Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Sicherheit.....		699
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse“		700
Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“		713
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse“		726
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“		739
Endpunkt: „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“		752
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit“		765

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“	778
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“	788
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“	798
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“	808
Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“	821
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“	831
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“	841
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“	851
Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“	865
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“	876
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“	887
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“	898
Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“	912
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“	923
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“	934
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“	945
Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“	958
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“	968
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“	975
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“	985
Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“	998
Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“	1008
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“	1019
Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> “	1029

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)“	1188
Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)“	1246

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien	27
Tabelle 4-2: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die gesamte Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (SUNSHINE) – ITT-Population (Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage).....	31
Tabelle 4-3: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Sicherheit für die gesamte Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (SUNSHINE) – ITT-Population (Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage).....	32
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion sowie ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag – SUNSHINE-Studie.....	33
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der statistischen signifikanten Ergebnisse je Patienten- population in der SUNSHINE-Studie	38
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien	40
Tabelle 4-7: Dosierungsanweisungen für die Suspension zum Einnehmen	42
Tabelle 4-8: Anzahl/Anteil der Patienten je Behandlungsarm und Patientenpopulation in Abhängigkeit von der Subgruppenkategorie des Merkmals „Alter“ (ITT-Population).....	67
Tabelle 4-9: Zuordnung der Patienten der SUNSHINE-Studie auf die unterschiedlichen Schweregrade (ITT-Population).....	70
Tabelle 4-10: Regionale Herkunft der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm je Patientenpopulation (ITT-Population)	71
Tabelle 4-11: Darreichungsform der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm je Patientenpopulation (<i>Safety</i> -Population).....	71
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89

Tabelle 4-19: Auflistung der Begleitmedikation, welche mehr als 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm während der Behandlung erhielten (basierend auf der SAF-Population)	92
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – gesamte Studienpopulation.....	93
Tabelle 4-21: Vorgeschichte einer Diarrhö der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – gesamte Studienpopulation	94
Tabelle 4-22: Gegenwärtige Episode der CDAD, Erregernachweis und klinische Parameter der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – gesamte Studienpopulation.....	95
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	96
Tabelle 4-24: Vorgeschichte einer Diarrhö der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	97
Tabelle 4-25: Gegenwärtige Episode der CDAD, Erregernachweis und klinische Parameter der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf.....	98
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf	99
Tabelle 4-27: Vorgeschichte einer Diarrhö der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf	100
Tabelle 4-28: Gegenwärtige Episode der CDAD, Erregernachweis und klinische Parameter der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf	101
Tabelle 4-29: Teilnehmende Länder und Studienzentren in der SUNSHINE-Studie.....	103
Tabelle 4-30: Patientenverteilung in der SUNSHINE-Studie.....	106
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“	115
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	117

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	118
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	119
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“	121
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	123
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	125
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“	131
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	133
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	134
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	135
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Globale Heilung“	138
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	140
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	141

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	142
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ ...	147
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (<i>Time-to-event</i> Analyse)	149
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (<i>Time-to-event</i> Analyse)	149
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (<i>Time-to-event</i> Analyse)	150
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Rekurrenz der CDAD“	153
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	155
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	156
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	157
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“	159
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (<i>Time-to-event</i> Analyse)	161
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (<i>Time-to-event</i> Analyse)	161
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (<i>Time-to-event</i> Analyse)	162
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	165
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	167
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	168
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	169
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“	171
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	173
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	174
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	175
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere unerwünschte Ereignisse“	177
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	179
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	180
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	181
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	183
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	185
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	186

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	187
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“	189
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	191
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	192
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	193
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“	195
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse).....	198
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	199
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	200
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse).....	202
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	203
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –	

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	204
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	206
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	207
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	208
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse).....	210
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	211
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	212
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse).....	214
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	215
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	216
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	218
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	219
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	220
Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)“	222
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) – Abdominale Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse).....	224
Tabelle 4-116: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“	225
Tabelle 4 -117 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	227
Tabelle 4-118: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten SUNSHINE-Studie für die <i>a posteriori</i> definierten Subgruppenanalysen – gesamte Studienpopulation.....	228
Tabelle 4-119: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten SUNSHINE-Studie für die <i>a posteriori</i> definierten Subgruppenanalysen – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	231
Tabelle 4-120: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten SUNSHINE-Studie für die <i>a posteriori</i> definierten Subgruppenanalysen – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf	234
Tabelle 4-121: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion sowie ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag – SUNSHINE-Studie.....	242
Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse nach „Alter“ für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	244
Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	245
Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	246

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse nach „Alter“ für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	248
Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)	249
Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse).....	251
Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)	253
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	258
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	258
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	259
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	259
Tabelle 4-133: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	260
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	262
Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	262
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	263
Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	263
Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	265
Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	266
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der statistischen signifikanten Ergebnisse je Patientenpopulation in der SUNSHINE-Studie	280
Tabelle 4-141: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	281
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die SUNSHINE-Studie	331
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SUNSHINE-Studie.....	358

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Patientencharakteristika, die mit einer schweren Kolitis in Abwesenheit anderer Erklärung für diese Befunde stehen könnten; entnommen aus [Debast 2014]	69
Abbildung 2: Normalwerte Kreatinin (im Serum); entnommen aus [Posmyk 2019]	70
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten < 18 Jahre	78
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel hinsichtlich des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für erwachsene Patienten (ergänzende systematische Recherche)	79
Abbildung 5: Studiendesign der SUNSHINE-Studie; entnommen aus [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a]	105
Abbildung 6: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des RR – gesamte Studienpopulation	126
Abbildung 7: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des OR – gesamte Studienpopulation	127
Abbildung 8: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis der ARR – gesamte Studienpopulation	127
Abbildung 9: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des RR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	128
Abbildung 10: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des OR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	128
Abbildung 11: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis der ARR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	128
Abbildung 12: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des RR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	129
Abbildung 13: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des OR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	129
Abbildung 14: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis der ARR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	130
Abbildung 15: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des RR – gesamte Studienpopulation	143

Abbildung 16: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des OR – gesamte Studienpopulation	143
Abbildung 17: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis der ARR – gesamte Studienpopulation	143
Abbildung 18: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des RR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf.....	144
Abbildung 19: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des OR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf.....	144
Abbildung 20: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis der ARR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf.....	144
Abbildung 21: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des RR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	145
Abbildung 22: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des OR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	145
Abbildung 23: <i>Forest-Plot</i> für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis der ARR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	146
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – gesamte Studienpopulation	150
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	151
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	152
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – gesamte Studienpopulation	162
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	163
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf	164
Abbildung 30: Flussdiagramm des Patientenflusses der SUNSHINE-Studie	356
Abbildung 31: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“	396
Abbildung 32: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (FAS ohne Patienten mit zentralem positivem BioFire PCR Test für andere gastrointestinale Pathogene als <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“	397
Abbildung 33: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“	398

Abbildung 34: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“	399
Abbildung 35: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“	400
Abbildung 36: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“	401
Abbildung 37: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“	402
Abbildung 38: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“	403
Abbildung 39: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“	404
Abbildung 40: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“	405
Abbildung 41: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“	406
Abbildung 42: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“	407
Abbildung 43: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“	408
Abbildung 44: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“	409
Abbildung 45: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“	410
Abbildung 46: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“	411
Abbildung 47: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“	412
Abbildung 48: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“	413

Abbildung 49: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“	414
Abbildung 50: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“	415
Abbildung 51: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“	416
Abbildung 52: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“	417
Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“	418
Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“	419
Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“	420
Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“	421
Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“	422
Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“	423
Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“	424
Abbildung 60: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“	425
Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“	426
Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“	427
Abbildung 63: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“	428

Abbildung 64: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“	429
Abbildung 65: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“	430
Abbildung 66: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“	431
Abbildung 67: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“	432
Abbildung 68: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“	433
Abbildung 69: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“	434
Abbildung 70: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“	435
Abbildung 71: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“	436
Abbildung 72: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“	437
Abbildung 73: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“	438
Abbildung 74: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“	439
Abbildung 75: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“	440
Abbildung 76: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“	441
Abbildung 77: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“	442

Abbildung 78: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“	443
Abbildung 79: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“	444
Abbildung 80: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“	445
Abbildung 81: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“	446
Abbildung 82: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i> bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“	447
Abbildung 83: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“	448
Abbildung 84: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“	449
Abbildung 85: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“	450
Abbildung 86: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten <i>C. difficile</i> und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“	451

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ABS	<i>Antibiotic Stewardship</i>
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-VSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>
ARR	Absolute Risikoreduktion
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
AST	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
CCR	Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed Clinical Response</i>)
CDAD	<i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DILI	<i>Drug induced liver injury</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Einschlusskriterium
eCRF	Elektronische Patientenakte (<i>electronic Case Report Form</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EIA	Enzymimmunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOS	Ende der Studie (<i>End of Study</i>)
EOT	Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>)
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>

Abkürzung	Bedeutung
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDH	Glutamatdehydrogenase
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICR	Initiales klinisches Ansprechen (<i>Initial Clinical Response</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IEC	Unabhängige Ethikkommission (<i>Independent Ethics Committee</i>)
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutionelle Prüfungskommission (<i>Institutional Review Board</i>)
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	Multiple Imputation
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPR	<i>Metabolite-to-Parent Ratio</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N	Anzahl Patienten in der Auswertung
n. a.	nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Methodenpapier 5.0 nicht betrachtet)
n. b.	nicht berechenbar
n. e.	nicht erreicht
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTC	<i>Over-the-counter</i>
Pat.	Patienten
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PIP	<i>Pediatric Investigational Plan</i>
PKAS	<i>Pharmacokinetics Analysis Set</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SCR	Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained Clinical Response</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTROD	Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö (<i>Time to resolution of diarrhea</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	<i>United States of America</i>
VRE	Vancomycin-resistenten Enterokokken
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 0)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Fidaxomicin ist als Filmtablette „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]

Die Fidaxomicin (Difclir™) Filmtablette erhielt ihre Erstzulassung am 05.12.2011 zur Behandlung von CDI-Infektionen bei Erwachsenen. Das bereits abgeschlossene Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer: 2013-01-15-D-051) stellt keinen Gegenstand des vorliegenden Dossiers dar.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Vancomycin hinsichtlich der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten nachfolgenden Patientengruppen < 18 Jahre:

- Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
- Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf.

Astellas folgt damit der Festlegung der ZVT durch den G-BA vom 27. August 2018.

Darüber hinaus erfolgt eine Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber der ZVT Vancomycin auf Basis der gesamten Studienpopulation. Im Rahmen von Subgruppenanalysen werden dabei mögliche Effektmodifikationen in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Notwendigkeit einer Differenzierung in Teilpopulationen untersucht. Bei fehlenden Effektmodifikationen wird das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der gesamten Studienpopulation abgeleitet, für welche die SUNSHINE-Studie ebenfalls *gepowert* war.

¹ 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]

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Fidaxomicin wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (*clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP), *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIS) sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE*[®], *Embase*[®] inkl. *Embase*[®] Alert und *Cochrane*) durchgeführt. Neben einer ergänzenden Suche auf der Webseite des G-BA zu veröffentlichten Daten zur Studienmethodik und -ergebnissen, wurden alle von Astellas durchgeführten Studien sowie Studien mit finanzieller Beteiligung hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien sowie Ergebnisberichte/Nutzenbewertungen wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Recherche wurde eine randomisierte, aktiv kontrollierte, Prüfarzt-verblindete Phase-III-Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bei pädiatrischen Patienten mit einer bestätigten CDI, identifiziert (SUNSHINE-Studie). Im Rahmen der SUNSHINE-Studie waren für den Einschluss der Patienten keine Kriterien hinsichtlich der Krankheitsschwere vorgegeben, wodurch sowohl milde behandlungspflichtige Patienten als auch schwere und/oder rezidivierende Patienten rekrutiert wurden. Demnach konnten mit der SUNSHINE-Studie beide vom G-BA definierten Patientenpopulationen gegenüber der adäquaten ZVT adressiert werden.

Zusätzlich zu den im vollständigen Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA zu entsprechen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Studien sind in der folgenden Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation ^a (Indikation)	Gesamte Studienpopulation: Patienten < 18 Jahre mit einer <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektion (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD). Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf Population b): Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf
E3	Intervention	Fidaxomicin gemäß Zulassung
E4	Vergleichstherapie	Gesamte Studienpopulation: Vancomycin Population a): Vancomycin oder Metronidazol Population b): Vancomycin
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Die Therapiedauer sollte 10 Tage betragen mit einer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende von mindestens vier Wochen. Damit ergibt sich eine Studiendauer von insgesamt mindestens 38 Tagen.
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

a: basierend auf der Zulassungserweiterung durch das CHMP (siehe Fußnote 1) wurde ergänzend eine systematische Recherche durchgeführt, die bestätigte, dass hinsichtlich des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für erwachsene Patienten mit Schluckbeschwerden keine klinischen Daten vorliegen. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien waren identisch.

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium, CDAD: *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö, CDI: *Clostridioides-difficile*-Infektion, E: Einschlusskriterium, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin liegt eine vergleichende randomisierte Studie (SUNSHINE) vor. Randomisiert wurden 148 pädiatrische Patienten auf Fidaxomicin und Vancomycin im Verhältnis 2:1. Berechnungen wurden auf Grundlage der *Intention to Treat* (ITT)-Population bzw. der *Safety* (SAF)-Population erhoben.

Neben dem primären Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“, wurden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“, „Globale Heilung“, „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“, „Rekurrenz der CDAD“, „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ und „Sicherheit“ erfasst.

Die Beobachtungszeiträume waren aufgrund der festen Behandlungsdauer von 10 Tagen sowie der Sicherheitsnachbeobachtung 30 Tage nach Behandlungsende vergleichbar. Demnach wurden die Endpunkte – mit Ausnahme der Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö und Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD) – anhand einer dichotomen Analyse ausgewertet. Für dichotome Endpunkte werden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) dargestellt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels *Hazard Ratio* (HR) und Kaplan-Meier-Kurven.

Die Testung auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erfolgt durch den Vergleich von Fidaxomicin vs. Vancomycin. Eine Ausnahme bilden diejenigen Endpunkte, die ein positives Ereignis wie z. B. eine Globale Heilung oder ein bestätigtes klinisches Ansprechen darstellen. In diesen Fällen erfolgt der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen in umgekehrter Richtung (Vancomycin vs. Fidaxomicin). Dadurch wird gewährleistet, dass bei allen Endpunkten ein Effekt < 1 (negative Ereignisse) jeweils ein Vorteil zugunsten von Fidaxomicin bzw. ein Effekt > 1 (positive Ereignisse) ein Nachteil von Vancomycin darstellen. Unabhängig davon wird – analog zur Erstbewertung von Fidaxomicin bei Erwachsenen – bei positiven Ereignissen die umgekehrte Effektrichtung auf Basis der *Non-Responder* (Patienten ohne Ereignis) berechnet und in die Ableitung des Zusatznutzen einbezogen.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der gesamten Studienpopulation sowie der beiden definierten Teilpopulationen, erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“, „Krankheitsschwere“ und „Darreichungsform“. Die Subgruppenanalyse zur Krankheitsschwere war lediglich auf Ebene der gesamten Studienpopulation durchführbar. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Fall eines Beleges ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Modul 4A. Alle Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation können im Detail Anhang 4-H bis Anhang 4-J entnommen werden.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte wurde anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung beurteilt. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden mittels Diskussion aufgelöst und von einem dritten Reviewer unabhängig bewertet.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fidaxomicin eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (SUNSHINE) vorliegt, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches bzw. einer Meta-Analyse nicht erforderlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die SUNSHINE-Studie (2819-CL-0202) ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bei Patienten unter 18 Jahren mit einer bestätigten CDAD untersuchte. Das Zuteilungsverhältnis auf die Fidaxomicin- bzw. Vancomycin-Gruppe erfolgte im Verhältnis 2:1 (100 Patienten in die Fidaxomicin-Gruppe und 48 Patienten in die Vancomycin-Gruppe). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 142 Patienten (98 Patienten versus 44 Patienten) mindestens eine Dosis der Studienmedikation von Fidaxomicin bzw. Vancomycin. Entsprechend der Festlegung der ZVT des G-BA ergab sich folgende Zuordnung auf die definierten Teilpopulationen:

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

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

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde trotz der fehlenden Verblindung der Patienten und Erziehungsberechtigten sowie Mitarbeiter des Studienzentrums insgesamt mit „niedrig“

bewertet. Von einem verzerrenden Einfluss durch Kenntnis der Studienmedikation durch die Patienten/Erziehungsberechtigten wird ebenfalls nicht ausgegangen, da die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten bei diesem vulnerablen Patientenkollektiv als sehr sensibel einzustufen sind, und notwendige Informationen mit entsprechender Sorgfalt und Akribie erfassen. Die SUNSHINE-Studie weist damit eine hohe Ergebnissicherheit auf, weshalb im vorliegenden Dossier die SUNSHINE-Studie zur Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen herangezogen wird.

Wie der Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 entnommen werden kann, traten in der gesamten Studienpopulation der SUNSHINE-Studie ausschließlich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Fidaxomicin auf. Diese zeigten sich insbesondere hinsichtlich der für die Patienten so relevanten Endpunkte einer globalen Heilung (RR = 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,89]), $p = 0,01$) sowie einer signifikanten Senkung des Risikos für das Auftreten einer Rekurrenz (RR = 0,42 (95 %-KI [0,18; 0,95]), $p = 0,0383$) nach initialem Therapieansprechen. Gleichzeitig war ebenfalls die Zeit bis zum Auftreten einer Rekurrenz statistisch signifikant länger, auch wenn die Mediane zum Zeitpunkt der Datenauswertung in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht waren. Neben den statistisch signifikanten Unterschieden ergaben sich für die übrigen Morbiditätsendpunkte (CCR, SCR und Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö) jeweils numerische Vorteile unter der Behandlung mit Fidaxomicin auf Basis der gesamten Studienpopulation. Demzufolge zeigen die Ergebnisse innerhalb des pädiatrischen Patientenkollektivs konsistente Ergebnisse zur erwachsenen Population gegenüber Vancomycin, in welcher ebenso eine statistisch signifikant höhere Rate an Heilungen sowie eine statistisch signifikant niedrigere Rekurrenzzate festgestellt werden konnte.

Besonders hervorzuheben ist, dass auch bei der bedeutend kleineren Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf – neben einer signifikant höheren Ansprechrate (bestätigtes klinisches Ansprechen; RR = 0,47 (95 %-KI [0,23; 0,94]), $p = 0,03$) – weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin hinsichtlich der globalen Heilung nachgewiesen werden konnte (RR = 0,45 (95 %-KI [0,26; 0,76]), $p = 0,003$). In dieser Patientenpopulation konnte auch für die restlichen Morbiditätsendpunkte (SCR, Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö und Rekurrenz der CDAD) ein numerischer Vorteil unter der Behandlung mit Fidaxomicin beobachtet werden.

Tabelle 4-2: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die gesamte Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (SUNSHINE) – ITT-Population (Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage)

Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie, Ausmaß
Morbidität				
<i>Globale Heilung^a</i>				
33 (33,0)	26 (54,2)	0,61 [0,42; 0,89]	p = 0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Folgekomplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<i>Rekurrenz der CDAD</i>				
9 (11,8)	9 (29,0)	0,42 [0,18; 0,95]	p = 0,0383	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Folgekomplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Median [95 %-KI] Monate	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
<i>Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD</i>				
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,15; 0,98]	p = 0,0456	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Folgekomplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
a: Die Berechnung des Endpunktes „Globale Heilung“ fand auf Basis der non-Responder ohne Heilung statt. Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridoides difficile</i> assoziierte Diarrhö; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall n. e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko				

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

Tabelle 4-3: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Sicherheit für die gesamte Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (SUNSHINE) – ITT-Population (Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage)

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

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation $p \leq 0,05$ wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul 4A im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen hinweg über alle betrachteten Patientenpopulationen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 361 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden.

Schränkt man zudem auf diejenigen Effektmodifikationen mit einem statistisch signifikanten Unterschied in einer der Subgruppenausprägungen sowie auf den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt der EOT + 30 Tage ein, liegen sogar insgesamt nur fünf Effektmodifikationen vor:

- Bei zwei der fünf Effektmodifikationen liegt eine Effektmodifikation nur auf Basis eines Effektschätzers vor (CCR – Alter und SCR – Geschlecht; jeweils gesamte Studienpopulation)
- Bei zwei der fünf Subgruppenanalysen ist der statistisch signifikante Unterschied innerhalb der Subgruppenausprägungen nicht konsistent über alle Effektschätzer zu beobachten (CCR/Globale Heilung – Geschlecht; Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf)
- In einer der fünf Subgruppenanalysen profitierten insbesondere die weiblichen Patienten unter Fidaxomicin (Globale Heilung – Geschlecht; gesamte Studienpopulation)

In Bezug auf die Subgruppen zum Schweregrad und der Darreichungsform ergaben sich keine Effektmodifikationen für die jeweilige betrachtete Patientenpopulation.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die gesamte Studienpopulation bzw. nach Schweregrad differenzierten Patientenpopulationen berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen. Darüber hinaus besteht für die wenig beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Da sich jedoch auch insbesondere auf Ebene der gesamten Studienpopulation keine einzige Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrads zeigt, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation als übertragbar auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen nach Schweregrad angesehen. Folglich wird der Zusatznutzen aufgrund fehlender Effektmodifikationen zum Schweregrad auf Basis der gesamten Studienpopulation abgeleitet, für welche die SUNSHINE-Studie primär *gepowert* war.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion sowie ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag – SUNSHINE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Vancomycin vs. Fidaxomicin Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesamte Studienpopulation			
Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)			
Alter	< 2 Jahre ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre ≥ 12 Jahre	RR = 1,38 [0,94; 2,03], p = 0,0952 OR = 4,85 [0,51; 46,49], p = 0,1713 ARR = 25,00 % [-2,98 %; 52,98 %], p = 0,2103 RR = 1,02 [0,75; 1,40], p = 0,8817 OR = 1,12 [0,25; 5,11], p = 0,8836 ARR = -0,76 % [-26,52 %; 25,01 %], p > 0,9999 RR = 0,52 [0,28; 0,98], p = 0,0415 OR = 0,04 [0,00; 0,46], p = 0,0091 ARR = -46,72 % [-76,37 %; -17,08 %], p = 0,0075 RR = 0,79 [0,44; 1,42], p = 0,4337 OR = 0,44 [0,07; 2,71], p = 0,3791 ARR = -19,44 % [-57,05 %; 18,16 %], p = 0,3962	RR: p = 0,0557 OR: p = 0,0326
Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR) – EOT + 30 Tage			
Geschlecht	Männlich Weiblich	RR = 0,99 [0,78; 1,25], p = 0,9378 OR = 0,94 [0,21; 4,25], p = 0,9372 ARR = -0,79 % [-20,57 %; 18,99 %], p > 0,9999 RR = 0,55 [0,31; 0,97], p = 0,0407 OR = 0,10 [0,02; 0,50], p = 0,0052 ARR = -41,18 % [-71,03 %; -11,32 %], p = 0,0054	RR: p = 0,0620 OR: p = 0,0453

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Vancomycin vs. Fidaxomicin Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Globale Heilung – EOT + 30 Tage			
Geschlecht	Männlich	RR = 0,97 [0,67; 1,41], p = 0,8781 OR = 0,93 [0,37; 2,35], p = 0,8770 ARR = -1,76 % [-24,08 %; 20,57 %], p > 0,9999	RR: p = 0,0195 OR: p = 0,0102
	Weiblich	RR = 0,38 [0,19; 0,76], p = 0,0063 OR = 0,13 [0,04; 0,42], p = 0,0007 ARR = -47,04 % [-70,41 %; -23,67 %], p = 0,0008	
Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf			
Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)			
Geschlecht	Männlich	RR = 1,52 [1,08; 2,15], p = 0,02 OR = 10,42 [0,54; 201,94], p = 0,12 ARR = 0,38 [0,13; 0,62], p = 0,002	RR: p = 0,03 ^a OR: p = 0,04 ^a
	Weiblich	RR = 0,69 [0,37; 1,29], p = 0,25 OR = 0,31 [0,06; 1,61], p = 0,16 ARR = -0,24 [-0,60; 0,12], p = 0,18	
Globale Heilung – EOT + 30 Tage			
Geschlecht	Männlich	RR = 1,91 [1,15; 3,17], p = 0,0126 OR = 8,27 [0,88; 78,01], p = 0,0649 ARR = 41,67 % [11,29 %; 72,04 %], p = 0,0527	RR: p = 0,0074 OR: p = 0,0055
	Weiblich	RR = 0,44 [0,17; 1,13], p = 0,0890 OR = 0,16 [0,03; 0,83], p = 0,0295 ARR = -42,67 % [-77,72 %; -7,61 %], p = 0,0403	
Eine zusammenfassende Darstellung erfolgt lediglich für den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage			
a: Berechnung mittels RevMan Version 5.3			
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CCR: <i>Confirmed clinical response</i> ; EOT: <i>End of treatment</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SCR: <i>Sustained clinical response</i>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur ZVT Vancomycin bei der Behandlung von CDI-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren dargelegt. Neben der Bewertung der klinischen Evidenz ist jedoch auch insbesondere die Arzneimittelentwicklung bei Kindern zu berücksichtigen sowie darüber hinaus gemäß Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA die Resistenzsituation bei Antibiotika mit in die Ableitung des Zusatznutzens einzubeziehen.

Im adressierten Patientenkollektiv handelt es sich um eine vulnerable Patientengruppe, die oftmals durch ein gleichzeitiges Vorliegen einer schweren Primärerkrankung, wie z. B. onkologische Erkrankungen, Immundefekte, Organtransplantationen oder chronische Komorbiditäten, charakterisiert ist. [El-Matary 2019, Hübner 2019] Gemäß Studien liegt dieser Anteil sogar bei 67–69 % der Kinder und Jugendlichen, die mindestens eine relevante Komorbidität aufweisen. [Weichert 2015] Dies bedeutet, dass die Kinder und Jugendlichen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Primärerkrankung bereits ein bedeutendes Leid erfahren, da sie z. B. immungeschwächt hospitalisiert sind, bereits stark medikamentös (vor-)behandelt sein können oder unter Nebenwirkungen ihrer Grunderkrankung leiden. Mit Vorliegen der CDI kommt eine zusätzliche ausgeprägte Symptomatik hinzu, welche durch das unkontrollierte Auftreten von akut wässrigen Durchfällen von mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag ausgelöst wird, und die ebenfalls mit weiteren Symptomen und Folgeerkrankungen verbunden ist. [Allerberger 2014, Dansinger 1996, Kaffarnik 2018, Schneider 2007, Weichert 2015]

Mit Fidaxomicin steht ein innovatives Antibiotikum zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit einer *Clostridioides-difficile*-Infektion zur Verfügung. Der Umgang mit der zunehmenden Anzahl an Antibiotikaresistenzen, die Erforschung und Markteinführung neuer Antibiotika und insbesondere auch die Förderung der Kindergesundheit sind Anliegen, die die Bundesregierung seit vielen Jahren mit Engagement und hoher Priorität verfolgt. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019a, Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) 2017, Die Bundesregierung 2016] Das Forschungsprogramm von Astellas zu Fidaxomicin, insbesondere die SUNSHINE-Studie, liefert aus Sicht von Astellas einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen, die an einer CDAD erkrankt sind.

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

Betrachtet man die derzeitige Resistenzsituation auf Basis von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten, so ist insgesamt von einer Zunahme an Metronidazol bzw. Vancomycin-Resistenzen in den letzten Jahren auszugehen. [Kapoor 2017, Peng 2017, Saha 2019] Dies bestätigt sich auch anhand der Zahlen des Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI), aus denen sich seit dem Jahr 2014 (9,1 %) bis zum Jahr 2017 (16,5 %) eine signifikante Steigerung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) ergab. [Ärzteblatt.de 2019] Folglich ist von einem relevanten Anteil an Resistenzen, u. a. gegenüber Vancomycin, in der deutschen Versorgungssituation auszugehen. Verstärkt wird die Problematik durch die bevorzugte Empfehlung von Vancomycin bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf. Die Bedeutung der Antibiotikaresistenzen spiegelt sich auch immer mehr in den in Deutschland an Bedeutung gewinnenden *Antibiotic Stewardship* (ABS)-Programmen wider, welche zur Prävention von Krankheitserregern als sehr wichtig erachtet werden. [Lübbert 2014, Weichert 2015] Der im vorliegenden Dossier dargestellten Erforschung und Einführung einer innovativen Therapiemöglichkeit bei erkrankten Kindern und Jugendlichen kommt vor diesem Hintergrund eine besondere Bedeutung zu.

Mit der SUNSHINE-Studie steht im vorliegenden Patientenkollektiv die erste hochwertig durchgeführte Studie (randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, multinational, Prüfarzt-verblindet, Phase-III) mit 148 randomisierten pädiatrischen Patienten zur Verfügung, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bewertet. Im Gegensatz dazu wurde keiner der beiden derzeitigen Behandlungsstandards (Metronidazol und Vancomycin) im pädiatrischen Patientenkollektiv im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht. [McDonald 2018]

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

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

Besonders hervorzuheben ist, dass auch im Rahmen der bedeutend kleineren Patientenpopulation b) mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf – neben einer signifikant höheren Ansprechrates – weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin hinsichtlich der globalen Heilung nachgewiesen werden konnte (RR = 0,45 (95 %-KI [0,26; 0,76]), $p = 0,003$; siehe Tabelle 4-5).

Neben den positiven klinischen Daten der SUNSHINE-Studie ist die achtfach höhere in vitro-Aktivität von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* im Vergleich zu Vancomycin hervorzuheben. Diese hohe Aktivität in Kombination mit einer minimalen systemischen Resorptionsrate, hohen Konzentrationen im Stuhl und einer sehr begrenzten Aktivität gegenüber anderen Bakterien der Mikrobiota machen es zu einer vielversprechenden Alternative zu Vancomycin für eine hochaktive und selektivere Therapie der CDI. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Venugopal 2012, Golan 2012] Dies wird durch in vitro-Studien untermauert, die zeigen, dass sich bei einer CDI nur langsam eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin entwickelt und eine spontane Resistenzentwicklung äußerst selten ist. Neben dem Fehlen von Kreuzresistenzen lässt sich daher schlussfolgern, dass eine Resistenzbildung bei CDI gegenüber Fidaxomicin äußerst unwahrscheinlich ist. [Babakhani 2014] Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen einer amerikanischen und pan-europäischen Studie, in denen keine Veränderung einer Fidaxomicin-Resistenz nachgewiesen werden konnte bzw. sich weiterhin eine Sensitivität der Erreger gegenüber Fidaxomicin von 100,0 % ergab. [Thorpe 2019, Freeman 2018]

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

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der statistischen signifikanten Ergebnisse je Patientenpopulation in der SUNSHINE-Studie

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin bei der Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen, auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö, bei Patienten unter 18 Jahren.

Die Bewertung erfolgt für die beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen

- Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
- Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

sowie auf Basis der gesamten Studienpopulation.

Insgesamt wurde mit der SUNSHINE-Studie eine direkt vergleichende RCT identifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Studien sind in der folgenden Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation ^a (Indikation)	Gesamte Studienpopulation: Patienten < 18 Jahre mit einer <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektion (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD). Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf
E3	Intervention	Fidaxomicin gemäß Zulassung
E4	Vergleichstherapie	Gesamte Studienpopulation: Vancomycin Population a): Vancomycin oder Metronidazol Population b): Vancomycin
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: Mortalität • Todesfälle Morbidität • Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>; CCR) • Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained clinical response</i>; SCR) • Globale Heilung • Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö • Rekurrenz der CDAD • Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD

		Sicherheit • Unerwünschte Ereignisse • Nicht schwere unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Unerwünschte Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Die Therapiedauer sollte 10 Tage betragen mit einer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende von mindestens vier Wochen. Damit ergibt sich eine Studiendauer von insgesamt mindestens 38 Tagen.
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
a: basierend auf der Zulassungserweiterung durch das CHMP (siehe Fußnote 1) wurde ergänzend eine systematische Recherche durchgeführt, die bestätigte, dass hinsichtlich des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für erwachsene Patienten mit Schluckbeschwerden keine klinischen Daten vorliegen. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien waren identisch. Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium, CCR: <i>Confirmed clinical response</i>; CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö, CDI: <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektion, E: Einschlusskriterium, PT: <i>Preferred Term</i>, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SCR: <i>Sustained clinical response</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>		

Studientyp (Design):

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind RCTs möglich und durchführbar. Da RCTs bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Patientenpopulation (Indikation):

Fidaxomicin 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 Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren“ [Astellas Pharma Europe B.V. 2020b, Astellas Pharma Europe B.V. 2020a]

Intervention:

Fidaxomicin wird gemäß Zulassung² in Abhängigkeit des Körpergewichtes mittels zweier unterschiedlicher Darreichungsformen³⁴⁵⁶ verabreicht: [Astellas Pharma Europe B.V. 2020b, Astellas Pharma Europe B.V. 2020a]

- Die empfohlene Dosis bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt zweimal täglich (alle 12 Stunden) je eine Tablette á 200 mg über einen Zeitraum von 10 Tagen. Alternativ können 5,0 ml ($\cong$ 200 mg Fidaxomicin) einer Fidaxomicin-Suspension alle 12 Stunden über den identischen Behandlungszeitraum eingenommen werden.
- Die empfohlene Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12,5 kg ist in der folgenden Tabelle 4-7 dargestellt. Diese ist zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage anzuwenden.

Tabelle 4-7: Dosierungsanweisungen 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	1,0 ml
4,0 – < 7,0 kg	80 mg	2,0 ml
7,0 – < 9,0 kg	120 mg	3,0 ml
9,0 – < 12,5 kg	160 mg	4,0 ml

Vergleichstherapie:

²Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassung, welche Patienten < 18 Jahre umfasst.

³Die beiden unterschiedlichen Darreichungsformen (Filmtablette und Suspension) sind insgesamt als bioäquivalent anzusehen, welches sich aus den Plasmakonzentrationen (3–5 Stunden nach Verabreichung der Dosierung) der Studien SUNSHINE, OPT-80-206 (eine einarmige pädiatrische Studie) sowie Daten von Erwachsenen ableiten lässt. Demnach waren die Fidaxomicin Plasmakonzentrationen nicht nur innerhalb der pädiatrischen Studien für die beiden Darreichungsformen vergleichbar, sondern ebenfalls überlappte das 90 %-Konfidenzintervall der Patienten < 18 Jahren mit dem der Erwachsenen, bereinigt für das Alter und das Körpergewicht. Gleiches ist für die Plasmakonzentration des wirksamen Metaboliten OP-1118 zu beobachten, wodurch die Konzentrationen über beide Formulierungen hinweg insgesamt als vergleichbar angesehen werden können. [Astellas 2019a]

⁴Im 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]

⁵Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf beide verfügbaren Darreichungsformen im zugelassenen Anwendungsgebiet bei Patienten < 18 Jahren.

⁶Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Deutschland nicht verfügbar.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2018-B-128) hat der G-BA die folgenden ZVTs dargelegt: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018]

- Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
 - Vancomycin oder Metronidazol
- Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf
 - Vancomycin

Zur Darlegung des Zusatznutzens wird für beide Populationen im zugrundeliegenden Dossier jeweils Vancomycin herangezogen. Die Vergleichstherapie für die gesamte Studienpopulation ist ebenfalls Vancomycin.

Endpunkte:

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität

- Todesfälle

Morbidität

- Bestätigtes klinisches Ansprechen (*Confirmed clinical response*; CCR)
- Anhaltendes klinisches Ansprechen (*Sustained clinical response*; SCR)
- Globale Heilung
- Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö
- Rekurrenz der CDAD
- Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse
- Nicht schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens einer dieser Endpunkte überprüft.

Vollpublikation verfügbar:

Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Studiendauer:

Sowohl von der EMA als auch von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) existieren keine spezifischen Anforderungen hinsichtlich der Mindeststudiendauer bei einer CDI. In Anlehnung an die Erstbewertung zu Fidaxomicin bei erwachsenen Patienten sollte die Mindeststudiendauer ebenso eine 10-tägige Behandlungsdauer mit einer Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen umfassen. Eine Mindeststudiendauer von insgesamt 38 Tagen wurde ebenso seitens des IQWiG als adäquat angesehen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 03.02.2020 in *MEDLINE*[®], der *Cochrane*-, und der *Embase*[®]- (inklusive *Embase*[®]-Alert-) Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zunächst wurde in *MEDLINE*[®] und *Embase*[®] (inklusive *Embase*[®]-Alert) zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität eine systematische Suche nach RCT zu Fidaxomicin durchgeführt.

Die Suche in der *Cochrane*-Datenbank erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen lediglich mit der Einschränkung nach klinischen Studien.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der *Cochrane*-Datenbank. Die *MEDLINE*[®]-Datenbank wurde von 1950 bis 03.02.2020 durchsucht und die *Embase*[®]-Datenbank von 1947 bis 03.02.2020.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der *World Health Organization* (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention (Fidaxomicin OR Dificlir OR Difidol OR lipiarmycin OR "lipiarmycin A3" OR "lipiarmycin A4" OR "lipiarmycin B" OR "lipiarmycin B3" OR "lipiarmycin B4" OR OPT-80 OR OP-1118 OR "PAR 101" OR PAR-101 OR PAR101 OR "tiacumicin B" OR "tiacumicin C" OR 873857-62-6) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Registerrecherche in den Studienregistern (*EU Clinical Trials*, *ICTRP Search Portal* und *ClinicalTrials.gov*) wurde am 03.02.2020 durchgeführt. Zudem wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Entsprechend der Anforderung der Modulvorlage wurde ebenso am 03.02.2020 eine Suche der bereits identifizierten und relevanten Studie im *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency* (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt. Eine Dokumentation der Suche ist gemäß Modulvorlage hierfür nicht notwendig.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁷. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

⁷ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Im Rahmen der Suche auf der Webseite des G-BA wurden im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Fidaxomicin), dem Handelsnamen (Dificlir) des zu untersuchenden Arzneimittels sowie nach der in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studie (SUNSHINE) gesucht. Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung SUNSHINE noch eine Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen.

Hierbei wurden alle ausgewiesenen Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie aus der Suche in den Studienregistern wurden jeweils anhand der vorab definierten Selektionskriterien von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander durchgesehen.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die dabei bereits ersichtlich eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F gewählt.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 85 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Ebenso, wenn der Unterschied in den fehlenden Daten zwischen den Behandlungsgruppen in der

Auswertungspopulation mehr als 5 Prozentpunkte betrug. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009]

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁸. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁹ bzw. STROBE-Statements¹⁰ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ausschließlich die randomisierte und kontrollierte SUNSHINE-Studie herangezogen. Auf der Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-D des Dossiers nach den Vorgaben von *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) ausgefüllt. Alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

⁸ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁹ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

¹⁰ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier wurden die Studien anhand ihrer Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, Zahl der randomisierten Patienten und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifische Therapie sowie die Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, vorherige Episoden einer Diarrhö mit bestätigter CDAD, Vorliegen einer wässrigen Diarrhö, Anzahl an ungeformten Stuhlgängen, Test auf eine toxische *C. difficile*, Testmethode, Rotavirus, derzeit in anti-bakterieller Behandlung, Anzeichen und Symptome einer CDAD, Körpertemperatur und Anzahl an weißen Blutkörperchen) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Dabei erfolgte je Endpunkt eine separate Darstellung der Ergebnisse für die nachfolgenden Populationen:

- gesamte Studienpopulation

- Population a) Patienten mit mildem¹¹ behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
- Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem¹² Krankheitsverlauf

Für die Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte bildete die ITT-Population die Grundlage sowie die SAF-Population für die Sicherheitsendpunkte. Die verschiedenen Populationen sind gemäß Studienbericht wie folgt definiert:

ITT-Population

Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Zuteilung zum Behandlungsarm erfolgte gemäß Randomisierung.

SAF-Population

Die SAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen (Fidaxomicin oder Vancomycin) erhalten haben. Die Zuteilung zum Behandlungsarm erfolgte gemäß verabreichter Studienmedikation.

Für dichotome Endpunkte wurde das RR, die OR und die ARR über die gesamte Studiendauer und sofern verfügbar, für die jeweiligen definierten Auswertungszeitpunkte, angegeben. Die Punktschätzer für das RR und die OR, einschließlich des 95 %-KI und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. Für die absolute Risikoreduktion wurden binomial exakte 95 %-KI dargestellt.

Time-to-Event-Variablen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der HR sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der HR, des 95 %-KI sowie des p-Wertes basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor).

Die Testung auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erfolgt durch den Vergleich von Fidaxomicin vs. Vancomycin. Eine Ausnahme bilden diejenigen Endpunkte, die ein positives Ereignis wie z. B. eine Globale Heilung oder ein bestätigtes klinisches Ansprechen darstellen. In diesen Fällen erfolgt der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen in umgekehrter Richtung (Vancomycin vs. Fidaxomicin). Dadurch wird gewährleistet, dass bei allen Endpunkten ein Effekt < 1 (negative Ereignisse) jeweils ein Vorteil zugunsten von Fidaxomicin bzw. ein Effekt < 1 (positive Ereignisse) ein Nachteil von Vancomycin darstellen.

¹¹ Patienten mit einer milden CDI wiesen keine der Bedingungen einer schweren und/oder rekurrenten CDI auf.

¹² Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten CDI wiesen eine oder mehrere der folgenden Bedingungen auf: Fieber ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), ausgeprägte Leukozytose $> 15 \times 10^9/\text{l}$ bei Studienbeginn, Anstieg des Serum Kreatinins [altersadaptierte Betrachtung] oder rekurrente Erkrankung

Unabhängig davon wird – analog zur Erstbewertung von Fidaxomicin bei Erwachsenen – bei positiven Ereignissen die umgekehrte Effektrichtung auf Basis der *Non-Responder* (Patienten ohne Ereignis) berechnet und dargestellt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013] Die damit verbundene Bewertung des Risikos kein positives Ergebnis zu erzielen (z. B. keine Heilung) wird jeweils für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Nachfolgende Endpunkte werden in diesem Dossier zu Fidaxomicin bei Patienten < 18 Jahren dargestellt:

Mortalität:

- Todesfälle

Morbidität:

- Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)
- Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)
- Globale Heilung
- Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö
- Rekurrenz der CDAD
- Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD

Sicherheit:

- Unerwünschte Ereignisse
- Nicht schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Mortalität

Todesfälle

Die Mortalität wurde in der SUNSHINE-Studie als Gesamtanzahl aller Todesfälle dargestellt, welche unter der Behandlung sowie im Rahmen der Nachbeobachtungszeit (Behandlungsende + 30 Tage) aufgetreten sind.

Die Mortalität stellt einen sogenannten harten Endpunkt dar und ist somit aufgrund des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen sowie seiner klaren Definition in der SUNSHINE-Studie als valider und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Morbidität

Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR) und anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)

Das CCR wurde in der zugrundeliegenden Studie definiert als ein initiales klinisches Ansprechen (ICR) am Ende der Behandlungsphase, welches an der Visite bzw. mittels Telefonats zu Behandlungsende + 2 Tage bestätigt wurde. Die Beurteilung eines bestätigten klinischen Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt. Ein ICR wurde dabei in Abhängigkeit des Alters wie folgt definiert und bei Visite zu Behandlungsende (Tag 10) bewertet:

- Patienten < 2 Jahre:

Ein ICR war definiert als die Abwesenheit von wässrigen Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und der Beibehaltung des Zustandes bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation.

- Patienten $\geq$ 2 Jahre bis < 18 Jahre:

Ein ICR war definiert als die Verbesserung in der Anzahl und der Beschaffenheit des Stuhlgangs, bestimmt anhand weniger als drei ungeformten Stuhlgängen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und der Beibehaltung des Zustandes bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation.

Der Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ wurde in der SUNSHINE-Studie definiert als ein CCR bei Behandlungsende + 2 Tage bis zum Zeitpunkt der Beurteilung während der Nachbeobachtung (+ 30 Tage) ohne den Nachweis einer CDAD-Rekurrenz.

Das Ansprechen einer Behandlung stellt generell einen wichtigen Endpunkt dar, da es sich bei Betrachtung des initialen Ansprechens sowie auch beim anhaltenden Ansprechen um einen wichtigen Marker für den Therapieerfolg handelt. Zudem ist ein fehlendes Therapieansprechen (Therapieversagen) gleichbedeutend mit einem Wechsel der Behandlungsstrategie und somit mit direktem Einfluss auf den Patienten. Auch das RKI definiert die Kriterien für den Erfolg der CDI-Behandlung rein klinisch. Im Vordergrund steht hierbei das klinische Ansprechen,

d. h. eine anhaltende Normalisierung von Stuhlfrequenz und -konsistenz im Sinne einer Gesamtheilung. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019] Folglich wird das Therapieansprechen als patientenrelevant angesehen.

Globale Heilung

Die „Globale Heilung“ war definiert als ein anhaltendes klinisches Ansprechen bis zum Ende der Studie (EOT + 30 Tage) nach initialem bzw. bestätigtem klinischen Ansprechen, basierend auf allen randomisierten Patienten. Folgendermaßen wurde das Vorliegen eines Ereignisses einer globalen Heilung bewertet:

- als Ereignis gewertet, wenn ein ICR / CCR vorlag und ein SCR erfüllt war
- nicht als Ereignis gewertet, wenn ICR / CCR = ja und SCR = nein
- nicht als Ereignis gewertet, wenn ICR / CCR = nein (SCR wurde nicht beurteilt)
- nicht als Ereignis gewertet, wenn ICR / CCR = fehlend (SCR wurde nicht beurteilt)

Das wichtigste Therapieziel einer Antibiotikabehandlung, wie auch im Falle von Fidaxomicin im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, besteht darin, die *C. difficile*-Infektion zu heilen. Bei Kindern/Jugendlichen handelt es sich generell um eine vulnerable Patientengruppe. Hinzu kommt, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, welche unter einer CDI leiden, eine schwere Primärerkrankung aufweisen. Aus diesem Grund ist es von hoher Bedeutung die Krankheitslast zu reduzieren, indem eine Heilung der CDI erzielt wird. Weiterhin wurde gemäß dem vorhergehenden Verfahren von Fidaxomicin zur Anwendung als Filmtablette im gleichen Indikationsgebiet bei Erwachsenen die globale Heilung in den Tragenden Gründen des G-BA als bewertungsrelevant erachtet. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b]

Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö

Die „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ wurde definiert als die Zeit (erfasst in Stunden, Aufrundung nach ≥ 30 Minuten) von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum Sistieren der Diarrhö. Die weiteren Kriterien waren in Abhängigkeit des Alters unterschiedlich:

- Patienten < 2 Jahre:
 - eine Diarrhö galt zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö, und zwar am Tag vor den ersten zwei aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö, als sistiert und musste bis zum Ende der Behandlungsphase andauern.

- Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre:
 - eine Diarrhö galt zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhlganges, und zwar am Tag vor den ersten zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit weniger als drei ungeformten Stuhlgängen, als sistiert, und musste bis zum Ende der Behandlungsphase andauern.

Das Auftreten einer Diarrhö wird für den Patienten als sehr belastend wahrgenommen und die mehrmals pro Tag auftretenden Durchfälle beeinträchtigen zudem den Patienten im normalen Tagesablauf. Darüber hinaus wird die Diarrhö oftmals von einer weiteren Symptomatik begleitet, wie zum Beispiel Fieber oder Bauchschmerzen. Folglich ist die Zeit bis die Diarrhö sistiert als patientenrelevant zu erachten.

Rekurrenz der CDAD und Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD

Die Rekurrenz der CDAD wurde in der SUNSHINE-Studie definiert als die Notwendigkeit einer erneuten CDAD Behandlung nach CCR bei Behandlungsende + 2 Tage. Hinsichtlich des Alters sind folgende Definitionen zu unterscheiden:

- Patienten < 2 Jahre:

Das Wiederauftreten einer wässrigen Diarrhö in einem Ausmaß, welches größer war als das am letzten Tag der Studienmedikation vermerkte, mit einem positiven direkten oder indirekten Nachweis für das Vorhandensein einer toxischen *C. difficile* im Stuhl, welcher nach Meinung des Prüfarztes, eine erneute CDAD-Behandlung notwendig machte.

- Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre:

Das Wiederauftreten einer Diarrhö in einem Ausmaß (gemessen anhand der Häufigkeit an ungeformten Stuhlgängen), welches größer war als das am letzten Tag der Studienmedikation vermerkte, mit einem positiven direkten oder indirekten Nachweis für das Vorhandensein einer toxischen *C. difficile* im Stuhl, welcher nach Meinung des Prüfarztes, eine erneute CDAD-Behandlung notwendig machte.

Die Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD war definiert als die Zeit in Tagen vom bestätigten klinischen Ansprechen bis zum Auftreten einer Rekurrenz.

Auch wenn eine Rekurrenz (Rezidiv bzw. Wiederauftreten der Symptome) der CDI-Erkrankung bei Kindern in ca. 20 % der Fälle geringfügig seltener auftritt als bei erwachsenen Patienten (25%) [McFarland 2016], ist diese ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der Effektivität der Behandlung einer CDI. Wie bereits beim Endpunkt „Globale Heilung“ ausgeführt wurde, handelt es sich beim zugrundeliegenden Patientenkollektiv um meist schwerkranke Kinder und Jugendliche. Aus diesem Grund ist neben der Heilung die

Vermeidung der Rekurrenz von sehr hoher Bedeutung, um ein zusätzliches und erneutes Leiden auszuschließen. Bei jeder Rekurrenz der CDI erhöht sich zudem das Risiko, eine weitere Rekurrenz zu erfahren und Resistenzen zu entwickeln. Generell steigt damit auch das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. [McDonald 2018]

Die Rekurrenz bzw. die Zeit bis zur Rekurrenz sind patientenrelevante Endpunkte.

Sicherheit

Der patientenrelevante Endpunkt „Sicherheit“ beinhaltet die nachfolgenden Parameter:

- Unerwünschte Ereignisse
- Nicht schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (inkl. differenzierter Betrachtung gemäß Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Auswahl der Kriterien in Anlehnung an die neuen Modulvorlagen:
 - UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
 - Schwere UE und SUE Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt

Die Patientenrelevanz der unerwünschten Wirkungen basiert auf einem individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹³ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁴ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{15, 13} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

¹³ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

¹⁴ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie im Indikationsgebiet vorlag.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen werden im Studienbericht der SUNSHINE-Studie für die gesamte Studienpopulation gemacht:

Bestätigtes klinisches Ansprechen (Visite bei Behandlungsende + 2 Tage)

Die Robustheit des Ergebnisses des primären Endpunktes „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ wurde anhand der nachfolgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargelegt:

1. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde der Anteil an Patienten mit einem CCR (EOT + 2 Tage) anhand derjenigen Patienten beurteilt, die die 10-tägige Behandlungsphase vollständig abgeschlossen haben. Eine Berechnung fand nicht für die Gesamtpopulation statt.
2. Die Analyse des primären Endpunktes wurde ohne die Daten des Studienzentrums 10014 wiederholt, welches zwei Patienten einschloss. Es wurde festgestellt, dass der Prüfarzt dieses Studienzentrums nicht den Richtlinien folgte. Als Folge beendete der institutionelle Prüfungsausschuss alle Studien des Prüfarztes. Da seitens der Qualitätsabteilung von Astellas keine Anzeichen eines Fehlverhaltens beobachtet werden konnten, wurden die Daten der beiden Patienten in der Primäranalyse berücksichtigt. Diese Sensitivitätsanalyse soll bestätigen, dass es zu keiner Veränderung des Ergebnisses mit bzw. ohne Berücksichtigung der Studienergebnisse der beiden Patienten kommt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel darin, mögliche Effektunterschiede zwischen

Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- *a priori* definierte Subanalysen
- *a posteriori* definierte Subgruppenanalysen

Folgende Subanalysen wurden in der eingeschlossenen SUNSHINE-Studie *a priori* für die gesamte Studienpopulation auf Basis des *Full-Analysis-Set* (FAS) definiert. Hierbei handelt es sich jedoch um gesonderte Subanalysen für die definierten Endpunkte, die jedoch nicht Subgruppenanalysen im Sinne der Verfahrensordnung darstellen. Da diese Subanalysen nicht für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen vorliegen und lediglich die FAS-Population abbilden, werden diese gesondert in Anhang 4-G dargestellt:

Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“:

- Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn
- FAS ohne Patienten mit zentralem positivem BioFire PCR Test für andere gastrointestinale Pathogene als *C. difficile* bei Studienbeginn
- Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn
- Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn
- Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn
- Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn

Sekundäre Endpunkte („Globale Heilung“, „Zeit bis zur Behebung der Diarrhö“, „Rekurrenz der CDAD“, „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“):

- Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn
- Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn

- Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn
- Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn
- Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bezüglich der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Sicherheit) zusätzlich folgende Analysen *a posteriori* durchgeführt:

- gesamte Studienpopulation:
 - Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
 - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
 - Region (Europa vs. Nordamerika)
 - Schweregrad (Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf vs. Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf)
 - Darreichungsform (Filmdröge/Kapsel vs. Suspension/Lösung)
- Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf:
 - Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
 - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
 - Region (Europa vs. Nordamerika)
 - Darreichungsform (Filmdröge/Kapsel vs. Suspension/Lösung)
- Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf:
 - Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
 - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)

- o Region (Europa vs. Nordamerika)
- o Darreichungsform (Filmtablette/Kapsel vs. Suspension/Lösung)

Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)

In der SUNSHINE-Studie war eine Altersunterteilung < 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre *a priori* als Stratifizierungsfaktor im statistischen Analyseplan (SAP) definiert worden. Im Rahmen der *a posteriori* durchgeführten Subgruppenanalysen wird diese differenzierte Betrachtung der Altersstufen übernommen, um zu untersuchen, ob die unterschiedlichen Altersstufen einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben.

In Tabelle 4-8 findet sich eine Gegenüberstellung der Anteile je Alterskategorie für die einzelnen Patientenpopulationen.

Tabelle 4-8: Anzahl/Anteil der Patienten je Behandlungsarm und Patientenpopulation in Abhängigkeit von der Subgruppenkategorie des Merkmals „Alter“ (ITT-Population)

Subgruppen- kategorie Alter	Gesamte Studienpopulation n (%)		Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf n (%)		Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf n (%)	
	Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin
< 2 Jahre	20 (20,0)	10 (20,8)	13 (26,5)	4 (23,5)	7 (13,7)	6 (19,4)
≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre	33 (33,0)	16 (33,3)	12 (24,5)	6 (35,3)	21 (41,2)	10 (32,3)
≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre	27 (27,0)	13 (27,1)	14 (28,6)	2 (11,8)	13 (25,5)	11 (35,5)
≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre	20 (20,0)	9 (18,8)	10 (20,4)	5 (29,4)	10 (19,6)	4 (12,9)

Schweregrad (Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf vs. Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Die Subgruppe „Schweregrad“ für die Gesamtpopulation der SUNSHINE-Studie entspricht der Einteilung der Patientenpopulationen für die verschiedenen ZVT gemäß G-BA Niederschrift:

- Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von *Clostridioides difficile*-assoziierten Diarrhöen,

- Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von *Clostridioides difficile*-assoziierten Diarrhöen.

Im Rahmen der Beratung sowie auch in der Niederschrift zur Beratung wurde jedoch seitens des G-BA keine detaillierte Definition des jeweiligen Schweregrades „mild“ bzw. „schwer/rekurrent“ dargelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018] Aus der Leitlinie von McDonald et al. mit Stand von 2017, welche eine differenzierte Therapieempfehlung bei Kindern beinhaltet, geht ebenfalls keine Definition der einzelnen Schweregrade für Kinder hervor. [McDonald 2018]

Im Studienprotokoll zur SUNSHINE-Studie war eine Stratifizierung nach Schweregrad *a priori* nicht vorgesehen [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a], weshalb die Zuordnung der Patienten zu den vom G-BA definierten Teilpopulationen *post hoc* erfolgen musste.

Die Zuordnung der Patienten der SUNSHINE-Studie in die beiden Populationen mit unterschiedlichem Schweregrad erfolgte daher basierend auf Angaben aus der Literatur. In der Leitlinie der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) aus dem Jahr 2014 werden die in Abbildung 1 dargestellten Kriterien genannt, die mit einer schweren CDI korreliert sein könnten. [Debast 2014] Allerdings weisen die Autoren darauf hin: „We must stress that the prognostic value of these markers is uncertain“ [Debast 2014], eine Einschätzung, die auch von anderen Autoren geteilt wird. [Pant 2011] Zudem wird in dieser Einteilung nicht nach Alter der Patienten differenziert, wodurch sich insbesondere für Kinder die Frage der Angemessenheit der angegebenen Schwellenwerte ergibt.

Category	Signs/symptoms
Physical examination	Fever (core body temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$). Rigors (uncontrollable shaking and a feeling of cold followed by a rise in body temperature). Haemodynamic instability including signs of distributive shock. Respiratory failure requiring mechanical ventilation. Signs and symptoms of peritonitis. Signs and symptoms of colonic ileus. Admixture of blood with stools is rare in <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI) and the correlation with severity of disease is uncertain.
Laboratory investigations	Marked leucocytosis (leucocyte count $>15 \times 10^9/\text{L}$). Marked left shift (band neutrophils $>20\%$ of leucocytes). Rise in serum creatinine ($>50\%$ above the baseline). Elevated serum lactate ($\geq 5 \text{ mM}$). Markedly reduced serum albumin ($<30 \text{ g/L}$).
Colonoscopy or sigmoidoscopy	Pseudomembranous colitis. There is insufficient knowledge on the correlation of endoscopic findings compatible with CDI, such as oedema, erythema, friability and ulceration, and the severity of disease.
Imaging	Distension of large intestine ($>6 \text{ cm}$ in transverse width of colon). Colonic wall thickening including low-attenuation mural thickening. Pericolonic fat stranding. Ascites not explained by other causes. The correlation of haustral or mucosal thickening, including thumbprinting, pseudopolyps and plaques, with severity of disease is unclear.

Abbildung 1: Patientencharakteristika, die mit einer schweren Kolitis in Abwesenheit anderer Erklärung für diese Befunde stehen könnten; entnommen aus [Debast 2014]

Unter Zugrundelegung der in der SUNSHINE-Studie erhobenen Parameter, wurden als Anzeichen einer systemischen Toxizität im Sinne einer schweren Verlaufsform der Erkrankung die folgenden Kriterien ausgewählt:

- Fieber ($> 38,5$ Grad Celsius bei Studienbeginn);
- Ausgeprägte Leukozytose ($> 15 \times 10^9/\text{l}$ bei Studienbeginn) sowie
- Erhöhtes Serum Kreatinin ($> 1,5 \text{ mg/dl}$ bzw. $> 132,63 \text{ umol/l}$)

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 2), 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 2: 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 10⁹/l bei Studienbeginn und ein erhöhtes Serum Kreatinin [altersadaptierte Betrachtung]) aufwiesen, als Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf klassifiziert. Patienten, die basierend auf der im eCRF erfassten Vorgeschichte einer Diarrhö, ein erneutes Auftreten einer CDAD zeigten, wurden als „rekurrent“ definiert.

Alle anderen Patienten, die keine schwere bzw. rekurrente Erkrankung nach vorheriger Definition aufwiesen, wurden als Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf klassifiziert. Die Patienten in der SUNSHINE-Studie teilten sich wie folgt auf die beiden Schweregrade auf (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Zuordnung der Patienten der SUNSHINE-Studie auf die unterschiedlichen Schweregrade (ITT-Population)

Subgruppenkategorie Schweregrad	Fidaxomicin (N = 100) n (%)	Vancomycin (N = 48) n (%)
Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf	49 (49,0)	17 (35,4)
Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf	51 (51,0)	31 (64,6)

Region

Da sich sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm nur ein geringer Anteil an deutschen Patienten (4 vs. 1 Patient; 3,4 % der gesamten Studienpopulation) befand, wurde eine Differenzierung hinsichtlich Patienten aus Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Rumänien und Spanien) im Vergleich zu Patienten aus den restlichen Ländern (Kanada und USA) vorgenommen.

Die folgende Tabelle 4-10 stellt eine Übersicht über die Herkunft der Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm dar.

Tabelle 4-10: Regionale Herkunft der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm je Patientenpopulation (ITT-Population)

Subgruppen- kategorie Region	Gesamte Studienpopulation n (%)		Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf n (%)		Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf n (%)	
	Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin
Europa	55 (55,0)	35 (72,9)	31 (63,3)	15 (88,2)	24 (47,1)	20 (64,5)
Nordamerika	45 (45,0)	13 (27,1)	18 (36,7)	2 (11,8)	27 (52,9)	11 (35,5)

Darreichungsform

Die gegenwärtige Subgruppenanalyse soll den potenziellen Einfluss der jeweiligen Darreichungsform (Filmtablette/Kapsel vs. Suspension/Lösung) auf die lokale Wirksamkeit von Fidaxomicin im Darm untersuchen. Die Patienten teilten sich gemäß Tabelle 4-11 wie folgt auf die Subgruppenkategorien auf.

Tabelle 4-11: Darreichungsform der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm je Patientenpopulation (Safety-Population)

Subgruppen- kategorie Region	Gesamte Studienpopulation n (%)		Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf n (%)		Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf n (%)	
	Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin
Filmtablette/ Kapsel	31 (31,6)	14 (31,8)	15 (31,3)	6 (37,5)	16 (32,0)	8 (28,6)
Suspension/ Lösung	67 (68,4)	30 (68,2)	33 (68,7)	10 (62,5)	34 (68,0)	20 (71,4)

Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen

Für das RR und die OR, einschließlich des 95 %-KI und dem zugehörigen p-Wert, wurde für die Subgruppenanalysen ein stratifiziertes binäres logistisches Regressionsmodell mit der Behandlung und der Subgruppenvariablen und deren Interaktionseffekt als Prädiktor berechnet. Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes für das RR und die OR lag ein Typ-III-Test zugrunde. Für die ARR wurden binomial exakte 95 %-KI dargestellt.

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-Event*-Endpunkte (HR, KI sowie p-Wert) erfolgte eine Regressionsanalyse mittels eines stratifizierten semi-parametrischen Cox-Modelles mit der Behandlung und der Subgruppenvariablen und deren Interaktionseffekt als Prädiktor. Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes lag ein Typ-III-Test zugrunde. Grafisch werden die Auswertungen zudem durch Kaplan-Meier-Plots ergänzt.

Neben dem Gesamteffekt wurden bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von $\leq 0,05$, gemäß aktuellem Methodenpapier 5.0 [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017], auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet. In Anlehnung an das Methodenpapier wurden Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann berechnet, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten waren. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] Dies hat zur Folge, dass – basierend auf den geringen Fallzahlen in den beiden Teilpopulationen – nur ein geringer Anteil an Subgruppenanalysen durchführbar war. In Fällen, in denen eine Berechnung der Subgruppeninteraktion aufgrund des verwendeten Modelles nicht möglich war, wurden diese nachträglich mittels des *Cochrane Review Manager* (Version 5.3) berechnet und in der jeweiligen Interaktionstabelle (siehe Tabelle 4-118 bis Tabelle 4-120) gesondert gekennzeichnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁶. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁷ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁸ und Rücker (2012)¹⁹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²⁰.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{21, 22, 23}

¹⁶ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹⁷ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

²⁰ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²¹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

²² Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

²³ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SUNSHINE (2819-CL-0202)	ja	ja	abgeschlossen	40 Tage	1. Fidaxomicin 2. Vancomycin
101.1.C.003	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	1. Fidaxomicin 2. Vancomycin
101.1.C.004	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	1. Fidaxomicin 2. Vancomycin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in der Tabelle 4-12 enthaltenen Informationen geben den Stand zum 03.02.2020 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
101.1.C.003	Verletzt Einschlusskriterium E2 (Einschlusskriterium der Studie 101.1.C.003: Patienten ab 16 Jahren; allerdings wurden nur erwachsene Patienten in die Studie rekrutiert, sodass die Studie vollständig außerhalb der pädiatrischen Indikationserweiterung liegt)
101.1.C.004	Verletzt Einschlusskriterium E2 (Einschlusskriterium der Studie 101.1.C.004: Patienten ab 16 Jahren; allerdings wurden nur erwachsene Patienten in die Studie rekrutiert, sodass die Studie vollständig außerhalb der pädiatrischen Indikationserweiterung liegt)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

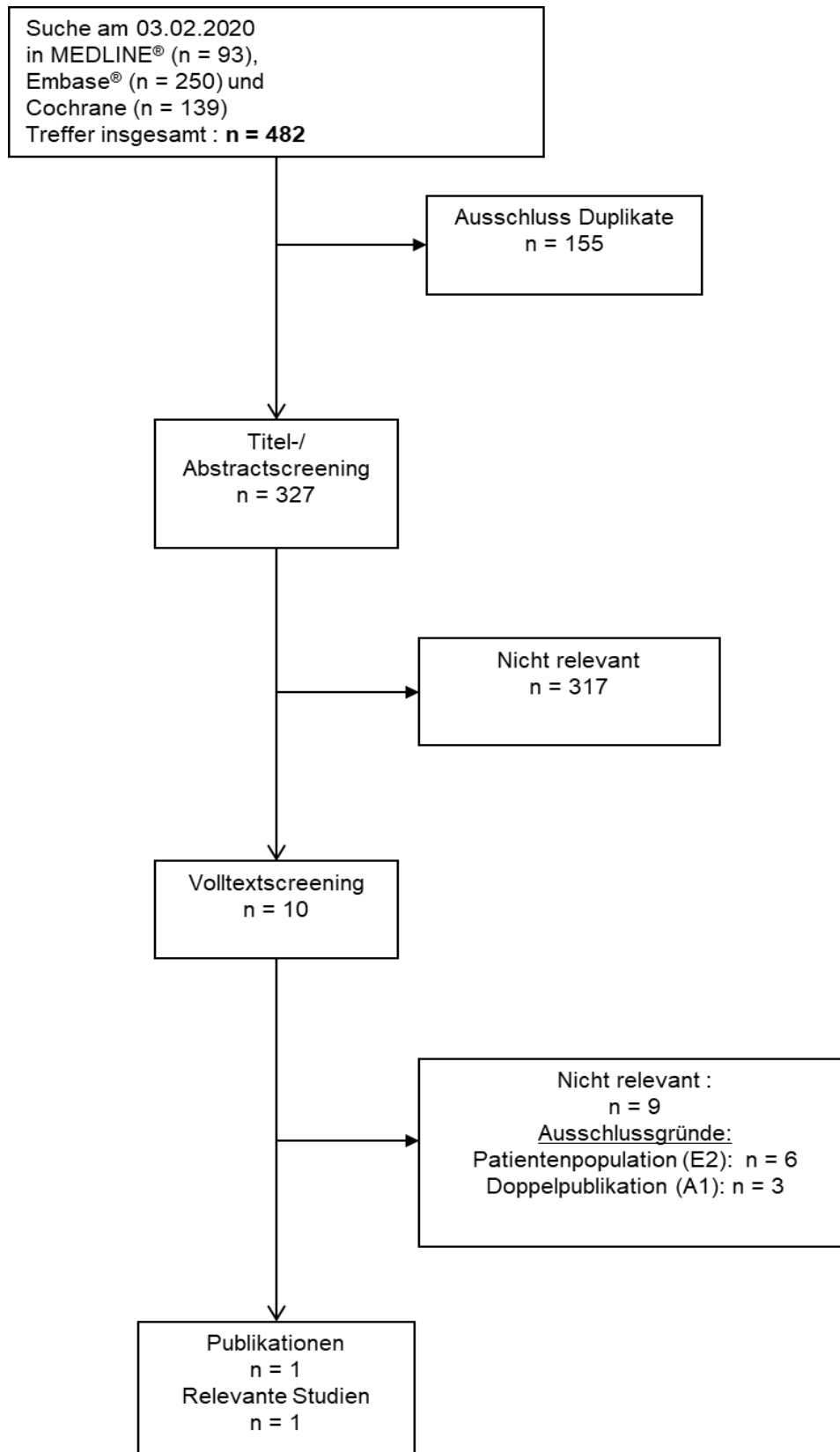


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten < 18 Jahre

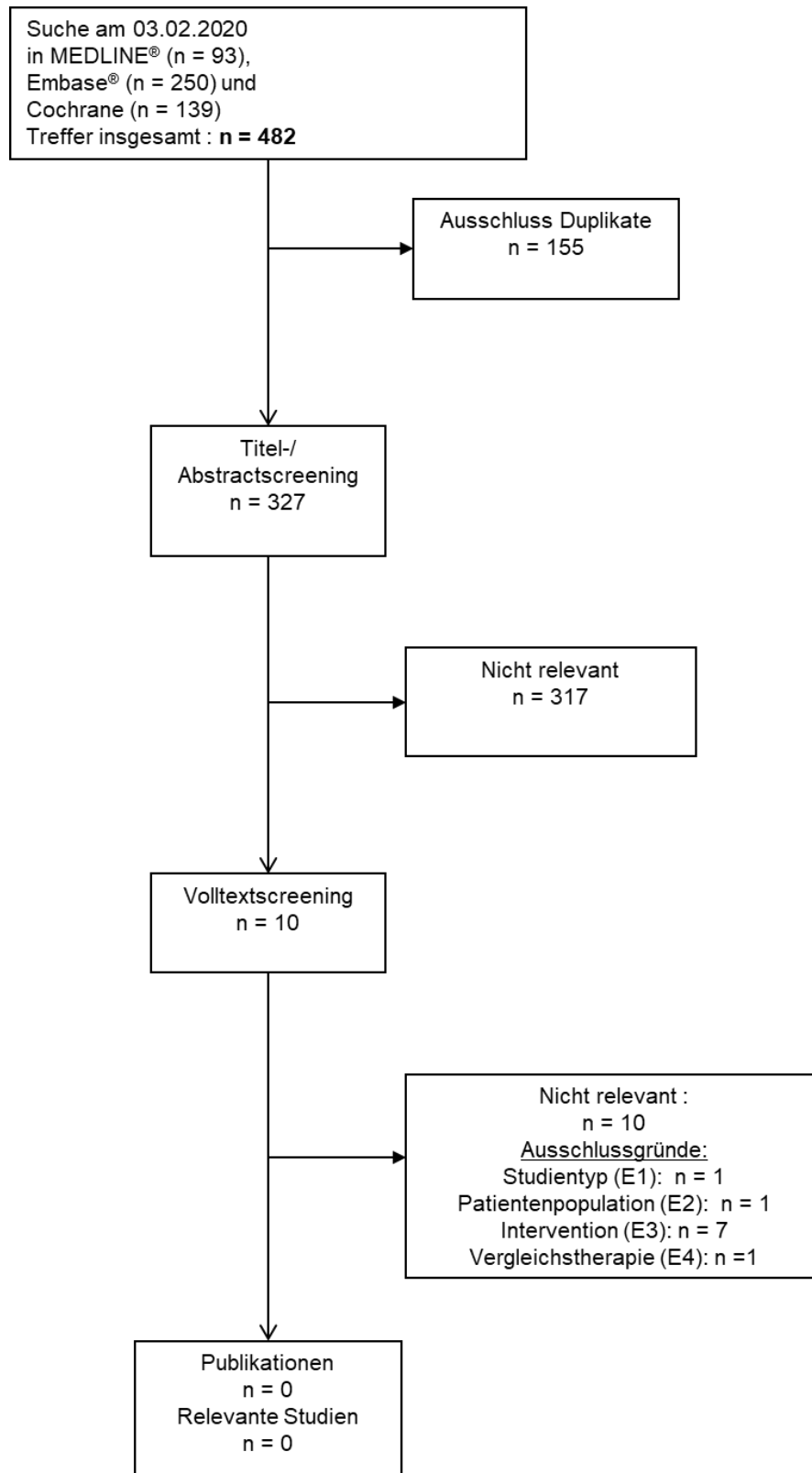


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel hinsichtlich des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für erwachsene Patienten (ergänzende systematische Recherche)

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (*Cochrane Library*, *MEDLINE*[®], *Embase*[®]) am 03.02.2020 ergab insgesamt 482 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (155 Treffer) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (317 Treffer), wurden insgesamt 10 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 9 Publikationen ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E2 (Patientenpopulation: 6 Treffer) verletzen bzw. dem Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation: 3 Treffer) entsprachen. Somit liegt für die Population a) und b) der Patienten < 18 Jahren eine relevante Publikation vor, die einer Studie zugeordnet werden kann.

Ergänzend wurde eine Selektion für erwachsene Patienten mit einer CDI, welche für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen als alternative Darreichungsform bei Schluckbeschwerden infrage kommen, durchgeführt. Für dieses Patientenkollektiv konnte bestätigt werden, dass keine relevante Publikation und somit auch keine relevante Studie vorliegt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SUNSHINE (2819-CL-0202)	Clinicaltrials.gov: NCT02218372 [Astellas Pharma Europe B.V. 2019] EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2013-000508-40 [Astellas Pharma Europe B.V. 0000a] ICTRP Search Portal: EudraCT Number: 2013-000508-40 [Astellas Pharma Europe B.V. 2018] DRKS00008995 [Astellas Pharma Europe B.V. 2020c] AMIS: EudraCT Number: 2013-000508-40 [Astellas Pharma Europe B.V. 0000b]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Hinsichtlich der Zulassungserweiterung durch das CHMP (siehe Fußnote 1) für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für erwachsene Patienten mit Schluckbeschwerden als alternative Darreichungsform, konnte keine relevante Studie im Rahmen der Studienregisterrecherche identifiziert werden.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in der Tabelle 4-14 enthaltenen Informationen geben den Stand zum 03.02.2020 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SUNSHINE	keine Quellen identifiziert	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in der Tabelle 4-15 enthaltenen Informationen geben den Stand zum 03.02.2020 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SUNSHINE (2819-CL-0202)	ja	ja	nein	ja [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a]	ja Clinicaltrials.gov: NCT02218372 [Astellas Pharma Europe B.V. 2019] EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2013-000508-40 [Astellas Pharma Europe B.V. 0000a]] ICTRP Search Portal: EudraCT Number: 2013-000508-40 [Astellas Pharma Europe B.V. 2018] DRKS00008995 [Astellas Pharma Europe B.V. 2020c] AMIS: EudraCT Number: 2013-000508-40 [Astellas Pharma Europe B.V. 0000b]	ja [Wolf 2019]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

e: Hinsichtlich der Zulassungserweiterung durch das CHMP (siehe Fußnote 1) für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für erwachsene Patienten mit Schluckbeschwerden als alternative Darreichungsform, konnte weder im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche noch in der Studienregisterrecherche eine relevante Studie identifiziert werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-D zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SUNSHINE	RCT, Prüfarzt- verblindet, parallel, multinational, multizentrisch, Phase-III-Studie	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit bestätigter CDAD Ausnahme USA: Einschluss von Kindern und Jugendlichen ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren mit bestätigter CDAD	Insgesamt wurden 148 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. 1. Fidaxomicin (N = 100) 2. Vancomycin (N = 48)	01/2015 – 03/2018 <i>Screening:</i> Tag -2 bis Tag 1 (3 Tage). <i>Behandlungsdauer:</i> 10 Tage ($\cong$ Ende der Behandlung [<i>End of Treatment</i> ; EOT]) <i>Follow-up bei initialem klinischem Ansprechen zu EOT:</i> EOT + 2 Tage zur Bestätigung des Ansprechens <i>Follow-up:</i> Alle Patienten mit einem bestätigten klinischen Ansprechen mussten an der 30-tägigen <i>Follow-up</i> - Periode nach EOT teilnehmen. An den Tagen 9, 16, 23 und 30 nach EOT wurde ein mögliches Wiederauftreten einer CDI sowie die Sicherheit bewertet. Patienten ohne klinisches Ansprechen mussten nur an der EOT + 30 Tage Visite bezüglich der Sicherheit	09.01.2015 – 07.03.2018 Die Studie wurde an 74 Studienzentren in 11 Ländern in Nordamerika und Europa durchgeführt: USA (23 Studienzentren), Polen (9 Studienzentren), Frankreich (7 Studienzentren), Deutschland (7 Studienzentren), Rumänien (6 Studienzentren), Ungarn (5 Studienzentren), Spanien (5 Studienzentren), Italien (4 Studienzentren), Belgien (3 Studienzentren), Kanada (3 Studienzentren) und die Slowakei (2 Studienzentren).	Primärer Endpunkt: • Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>; CCR) Sekundäre Endpunkte: • Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained Clinical Response</i>; SCR) • Globale Heilung • Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö (<i>Time to resolution of diarrhea</i>; TTROD) • Rekurrenz der CDAD • Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				teilnehmen. <i>Sicherheits-Follow-up:</i> Alle Patienten mussten am Ende der Studie (<i>End of Study</i> ; EOS ≡ EOT + 30 Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation an der Sicherheits- Nachbeobachtung teilnehmen.		
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; EOS: Ende der Studie (<i>End of Study</i>); EOT: Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SCR: Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained Clinical Response</i>); TTROD: Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö (<i>Time to resolution of diarrhea</i>); USA: <i>United States of America</i>						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fidaxomicin	Vancomycin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SUNSHINE	Von Geburt bis < 6 Jahre (Ausnahme USA: ≥ 6 Monate bis < 6 Jahre): Granulat für eine orale Suspension, 32 mg/kg/Tag mit einer maximalen Dosis von 400 mg/Tag, aufgeteilt in 2 Dosierungen/Tag, über 10 Tage hinweg ≥ 6 Jahre bis < 18 Jahre: 200 mg-Tabletten, zweimal täglich, über 10 Tage hinweg Falls Patienten aus dem Patientenkollektiv der ≥ 6-Jährigen bis < 18-Jährigen vor Randomisierung nicht in der Lage waren, Tabletten oder Kapseln zu schlucken, konnte denjenigen Patienten das Granulat für eine orale Suspension bzw. das Pulver zur Herstellung einer Lösung verabreicht werden. Während der Behandlungsdauer war jedoch ein Wechsel der Darreichungsform nicht erlaubt. Dosiserhöhungen und -reduktionen der jeweiligen Studienmedikation waren nicht zulässig, da die Studie die Untersuchung fester gewichtsbasierter Dosierungen von Fidaxomicin und Vancomycin untersuchte.	Von Geburt bis < 6 Jahre (Ausnahme USA: ≥ 6 Monate bis < 6 Jahre): Pulver zur Herstellung einer Lösung, 40 mg/kg/Tag mit einer maximalen Dosis von 500 mg/Tag, aufgeteilt in 4 Dosierungen/Tag, über 10 Tage hinweg ≥ 6 Jahre bis < 18 Jahre: 125 mg-Kapseln, viermal täglich, über 10 Tage hinweg	Prä-/Begleitmedikation und Therapie Prämedikationen, die innerhalb eines Monats vor dem Screening eingenommen wurden, wurden in die elektronische Patientenakte eingetragen (<i>electronic Case Report Form</i>; eCRF). Alle Behandlungen, die für die <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö (CDAD) relevant waren, entweder Behandlungen gegen die CDAD oder verursachende Faktoren, wie Antibiotika oder Antikrebs-Therapien, welche innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening verabreicht wurden, wurden im eCRF dokumentiert. Die am kürzesten zurückliegende Verabreichung von Fidaxomicin oder jeglichem Makrolidantibiotikum musste im eCRF erfasst werden, unabhängig davon, wie lange die Verabreichung bereits zurücklag. Die Begleitmedikationen, einschließlich relevanter Therapien, welche vom Studienarzt oder anderen Ärzten verschrieben wurden sowie rezeptfreie Medikamente (<i>over-the-counter</i>; OTC), die vom ersten Tag bis zum Ende der Studie (<i>End of Study</i>; EOS ≙ EOT-Visite + 30 Tage) eingenommen wurden, wurden im eCRF erfasst. Die Medikamentenhistorie und die Begleitmedikation bestanden aus medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien, verschreibungspflichtigen, OTC- und allen alternativen Arzneimitteln. Dies beinhaltete ebenfalls Arzneimittel, die auf einer chronischen Basis und nach Bedarf verabreicht wurden. Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, während der <i>Screening</i>-Periode bis zur EOS ohne vorherige Rücksprache mit dem Prüfarzt nicht mit einer neuen Medikation (weder verschreibungspflichtig noch OTC) zu beginnen, sofern möglich. Verbotene Arzneimittel Es wurde bevorzugt, dass vor der Randomisierung keine Vorbehandlung der CDAD gegeben wurde. Allerdings waren bis zu vier Dosierungen aber nicht mehr als 24 Stunden einer Behandlung mit Metronidazol, oralem Vancomycin oder jeglicher anderen effektiven Behandlung für eine CDAD erlaubt, sofern der Prüfarzt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Fidaxomicin	Vancomycin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			das Empfinden hatte, dass eine klinische Notwendigkeit bestand, die Behandlung vor Kenntnis der Laborergebnisse einer direkten oder indirekten Testung auf Vorhandensein einer toxischen <i>C. difficile</i> zu beginnen. Die Einnahme der folgenden Arzneimittel war während der gesamten Studie verboten, sofern nicht ein primärer Behandlungsfehler vorlag oder eine CDAD-Rekurrenz nach initialem klinischem Ansprechen zu EOT vermutet wurde: • CDAD-Behandlung, • Orales Vancomycin, • Metronidazol, • Orales Bacitracin, • Fusidinsäure, • Rifaximin, • Nitazoxanid, • Linezolid, • Rifampicin und • Stuhltransplantation. Die obige Auflistung ist nicht allumfassend. Im Zweifelsfall musste der Prüfarzt den örtlichen Studienmonitor kontaktieren. <i>Mit Einschränkungen erlaubte Arzneimittel</i> Die Einnahme der folgenden Arzneimittel musste ab dem Screening bis zur EOS vermieden werden: • Arzneimittel, die die Darmperistaltik beeinflussen können • Loperamid, • Codein, • Morphin, • Pethidin,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Fidaxomicin	Vancomycin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			• Fentanyl, • Methadon, • Tramadol und • andere Opioide. Die obige Auflistung ist nicht allumfassend. Im Zweifelsfall musste der Prüfarzt den örtlichen Studienmonitor kontaktieren. Die Arzneimittel waren erlaubt, vorausgesetzt, die betreffende Person hatte das entsprechende Arzneimittel während der Studie mit der gleichen Dosis fortgesetzt, wie sie es zuvor über längere Dauer eingenommen hatte. Studienteilnehmer, die vor der Aufnahme in die Studie Opioide gegen Schmerzen erhielten, konnten den Erhalt des gleichen Opioids mit gleichbleibender Dosierung während der Behandlungsphase fortsetzen, falls erforderlich. Die gleichzeitige Verabreichung potenter P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie Cyclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron, wurde nicht empfohlen, allerdings waren diese Medikationen aber auch nicht verboten. Die Tabelle 4-19 gibt einen Überblick über die Begleitmedikationen, die bei mehr als 10 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe verabreicht wurden.
Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; eCRF: Elektronische Patientenakte (<i>electronic Case Report Form</i>); EOS: Ende der Studie (<i>End of Study</i>); EOT: Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>); OTC: <i>Over-the-counter</i> ; USA: <i>United States of America</i>			

Tabelle 4-19: Auflistung der Begleitmedikation, welche mehr als 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm während der Behandlung erhielten (basierend auf der SAF-Population)

Begleitmedikamente	Fidaxomicin (N = 98) n (%)	Vancomycin (N = 44) n (%)
Verdauungstrakt und Metabolismus	86 (87,8)	37 (84,1)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	73 (74,5)	32 (72,7)
Sinnesorgane	72 (73,5)	29 (65,9)
Dermatika	71 (72,4)	27 (61,4)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	62 (63,3)	29 (65,9)
Nervensystem	62 (63,3)	27 (61,4)
Respirationstrakt	65 (66,3)	23 (52,3)
Kardiovaskuläres System	56 (57,1)	23 (52,3)
Blut und blutbildende Organe	54 (55,1)	24 (54,5)
Diverse	50 (51,0)	19 (43,2)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	43 (43,9)	16 (36,4)
Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellentien	36 (36,7)	17 (38,6)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	37 (37,8)	12 (27,3)
Muskel- und Skelettsystem	30 (30,6)	15 (34,1)

In den nachfolgenden Tabellen sind die demographischen Spezifika sowie die Krankheitscharakteristika für die SUNSHINE-Studie auf Ebene der gesamten Studienpopulation (Tabelle 4-20 – Tabelle 4-22) sowie für die beiden Patientenpopulationen

- Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Tabelle 4-23 – Tabelle 4-25)
- Population b): Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Tabelle 4-26 – Tabelle 4-28)

gegenübergestellt. Anschließend werden diese im Rahmen der Beschreibung der SUNSHINE-Studie zusammenfassend beschrieben und die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme beurteilt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – gesamte Studienpopulation

Studie Gruppe	N	Alter (in Jahren)	Altersgruppe	Geschlecht Männlich/ Weiblich n (%)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)
		Mittelwert (SD)	1. < 2 Jahre		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
		Median	2. ≥ 2 bis < 6 Jahre		Median	Median
		Minimum	3. ≥ 6 bis < 12 Jahre		Minimum	Minimum
		Maximum	4. ≥ 12 bis < 18 Jahre n (%)		Maximum	Maximum
Fidaxomicin	100	6,6 (5,2)	1. 20 (20,0 %)	59 (59,0 %) 41 (41,0 %)	27,1 (20,6)	N = 98
		5,0	2. 33 (33,0 %)		19,2	115,6 (32,2)
		0,0	3. 27 (27,0 %)		4,3	113,0
		17,0	4. 20 (20,0 %)		100,0	56,0
						180,0
Vancomycin	48	6,5 (4,9)	1. 10 (20,8 %)	27 (56,3 %) 21 (43,8 %)	23,5 (13,2)	N = 48
		5,0	2. 16 (33,3 %)		18,7	114,6 (29,6)
		1,0	3. 13 (27,1 %)		5,8	107,5
		17,0	4. 9 (18,8 %)		52,1	63,0
						170,6
Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21: Vorgeschichte einer Diarrhö der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – gesamte Studienpopulation

Studie Gruppe	N	Vorherige Episode einer Diarrhö mit bestätigter CDAD n (%)	Vorherige Episoden einer Diarrhö mit bestätigter CDAD, die mit antibakteriellen Wirkstoffen behandelt wurden n (%)	Vorliegen einer wässrigen Diarrhö ^a n (%)	Anzahl ungeformter Stuhlgänge ^b Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Wässrige Diarrhö oder ≥ 3 ungeformte Stuhlgänge n (%)
Fidaxomicin	100	N = 42 Unbekannt: 3 (3,0 %) Nicht bestätigt: 11 (11,0 %) Bestätigt: 28 (28,0 %) • 1 Episode: 21 (21,0 %) • 2 Episoden: 5 (5,0 %) • ≥ 3 Episoden: 2 (2,0 %)	N = 28 Nein: 4 (4,0 %) Ja: 24 (24,0 %) • 1 Episode: 17 (17,0 %) • 2 Episoden: 5 (5,0 %) • ≥ 3 Episoden: 2 (2,0 %)	Ja: 20 (20,0 %) Nein: 0 (0,0 %) Nicht zutreffend: 80 (80,0 %)	N = 79 6,3 (6,3) 5,0 3,0 48,0	Ja: 99 (99,0 %) Nein: 0 (0,0 %) Unbekannt: 1 (1,0 %)
Vancomycin	48	N = 18 Unbekannt: 3 (6,3 %) Nicht bestätigt: 2 (4,2 %) Bestätigt: 13 (27,1 %) • 1 Episode: 8 (16,7 %) • 2 Episoden: 4 (8,3 %) • ≥ 3 Episoden: 1 (2,1 %)	N = 13 Nein: 3 (6,3 %) Ja: 10 (20,8 %) • 1 Episode: 7 (14,6 %) • 2 Episoden: 2 (4,2 %) • ≥ 3 Episoden: 1 (2,1 %)	Ja: 10 (20,8 %) Nein: 0 (0,0 %) Nicht zutreffend: 38 (79,2 %)	N = 37 6,0 (5,5) 4,0 3,0 24,0	Ja: 47 (97,9 %) Nein: 0 (0,0 %) Unbekannt: 1 (2,1 %)
a: Das Vorhandensein einer wässrigen Diarrhö 24 Stunden vor <i>Screening</i> galt für Kinder < 2 Jahre. Patienten im Alter ≥ 2 Jahren wurden in die Kategorie „nicht zutreffend“ aufgeführt.						
b: Die Anzahl an ungeformten Stuhlgängen in den letzten 24 Stunden vor <i>Screening</i> galt für Kinder ≥ 2 Jahren. Kinder < 2 Jahre sind nicht enthalten.						
Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Gegenwärtige Episode der CDAD, Erregernachweis und klinische Parameter der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – gesamte Studienpopulation

Studie Gruppe	N	Test auf eine toxische <i>C. difficile</i> 1. Positiv 2. Negativ 3. Nicht durchgeführt n (%)	Testmethode 1. PCR 2. direkter Nachweis von Toxin 3. Zellkultur 4. Andere n (%)	Rotavirus ^a 1. Positiv 2. Negativ 3. Nicht durchgeführt 4. Nicht zutreffend n (%)	In antibakterieller Behandlung während der Teilnahme an der Studie 1. Ja 2. Nein n (%)	Anzeichen & Symptome einer CDAD beurteilt 1. Ja 2. Nein n (%)	Höchste Körpertemperatur (°C) ^b Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Höchste Anzahl an weißen Blutkörperchen (10 ⁹ /L) Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Fidaxomicin	100	1. 100 (100,0 %) 2. 0 (0,0 %) 3. 0 (0,0 %)	1. 46 (46,0 %) 2. 44 (44,0 %) 3. 9 (9,0 %) 4. 1 (1,0 %)	1. 0 (0,0 %) 2. 65 (65,0 %) 3. 1 (1,0 %) 4. 34 (34,0 %)	1. 32 (32,0 %) 2. 67 (67,0 %)	1. 99 (99,0 %) 2. 1 (1,0 %)	N = 99 37,62 (1,12) 37,3 35,9 40,7	N = 99 7,27 (5,12) 6,99 0,0 26,2
Vancomycin	48	1. 47 (97,9 %) 2. 0 (0,0 %) 3. 1 (2,1 %)	1. 17 (35,4 %) 2. 24 (50,0 %) 3. 4 (8,3 %) 4. 2 (4,2 %)	1. 0 (0,0 %) 2. 31 (64,6 %) 3. 1 (2,1 %) 4. 16 (33,3 %)	1. 19 (39,6 %) 2. 29 (60,4 %)	1. 48 (100 %) 2. 0 (0,0 %)	N = 46 37,93 (1,19) 37,9 36,0 40,6	N = 46 8,68 (7,48) 6,46 0,1 31,7
a: Ein Nachweis auf Rotaviren hatte lediglich bei Patienten < 5 Jahren zu erfolgen. b: Höchster Wert in den drei Tagen vor der ersten Studienmedikation. Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Studie Gruppe	N	Alter (in Jahren)	Altersgruppe	Geschlecht Männlich/ Weiblich n (%)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)
		Mittelwert (SD)	1. < 2 Jahre		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
		Median	2. ≥ 2 bis < 6 Jahre		Median	Median
		Minimum	3. ≥ 6 bis < 12 Jahre		Minimum	Minimum
		Maximum	4. ≥ 12 bis < 18 Jahre n (%)		Maximum	Maximum
Fidaxomicin	49	6,5 (5,3)	1. 13 (26,5 %)	24 (49,0 %) 25 (51,0 %)	25,4 (19,4)	113,2 (34,0)
		5,0	2. 12 (24,5 %)		19,3	113,0
		0,0	3. 14 (28,6 %)		4,3	56,0
		17,0	4. 10 (20,4 %)		84,1	172,0
Vancomycin	17	7,0 (6,0)	1. 4 (23,5 %)	8 (47,1 %) 9 (52,9 %)	24,5 (14,4)	115,4 (32,6)
		4,0	2. 6 (35,3 %)		20,0	108,0
		1,0	3. 2 (11,8 %)		5,8	63,0
		17,0	4. 5 (29,4 %)		46,7	163,5
Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Vorgeschichte einer Diarrhö der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Studie Gruppe	N	Vorherige Episode einer Diarrhö mit bestätigter CDAD n (%)	Vorherige Episoden einer Diarrhö mit bestätigter CDAD, die mit antibakteriellen Wirkstoffen behandelt wurden n (%)	Vorliegen einer wässrigen Diarrhö ^a n (%)	Anzahl ungeformter Stuhlgänge ^b Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Wässrige Diarrhö oder ≥ 3 ungeformte Stuhlgänge n (%)
Fidaxomicin	49	Unbekannt: 2 (4,1 %) Nicht bestätigt: 5 (10,2 %) Bestätigt: 0 (0,0 %) • 1 Episode: 0 (0,0 %) • 2 Episoden: 0 (0,0 %) • ≥ 3 Episoden: 0 (0,0 %)	Nein: 0 (0,0 %) Ja: 0 (0,0 %) • 1 Episode: 0 (0,0 %) • 2 Episoden: 0 (0,0 %) • ≥ 3 Episoden: 0 (0,0 %)	Ja: 13 (26,5 %) Nein: 0 (0,0 %) Nicht zutreffend: 36 (73,5 %)	N = 36 5,4 (4,6) 4,0 3,0 30,0	Ja: 49 (100,0 %) Nein: 0 (0,0 %) Unbekannt: 0 (0,0 %)
Vancomycin	17	Unbekannt: 2 (11,8 %) Nicht bestätigt: 2 (11,8 %) Bestätigt: 0 (0,0 %) • 1 Episode: 0 (0,0 %) • 2 Episoden: 0 (0,0 %) • ≥ 3 Episoden: 0 (0,0 %)	Nein: 0 (0,0 %) Ja: 0 (0,0 %) • 1 Episode: 0 (0,0 %) • 2 Episoden: 0 (0,0 %) • ≥ 3 Episoden: 0 (0,0 %)	Ja: 4 (23,5 %) Nein: 0 (0,0 %) Nicht zutreffend: 13 (76,5 %)	N = 13 5,5 (5,6) 4,0 3,0 24,0	Ja: 17 (100,0 %) Nein: 0 (0,0 %) Unbekannt: 0 (0,0 %)
a: Das Vorhandensein einer wässrigen Diarrhö 24 Stunden vor <i>Screening</i> galt für Kinder < 2 Jahre. Patienten im Alter ≥ 2 Jahren wurden in die Kategorie „nicht zutreffend“ aufgeführt.						
b: Die Anzahl an ungeformten Stuhlgängen in den letzten 24 Stunden vor <i>Screening</i> galt für Kinder ≥ 2 Jahren. Kinder < 2 Jahre sind nicht enthalten.						
Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: Gegenwärtige Episode der CDAD, Erregernachweis und klinische Parameter der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population a): Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Studie Gruppe	N	Test auf eine toxische <i>C. difficile</i> 1. Positiv 2. Negativ 3. Nicht durchgeführt n (%)	Testmethode 1. PCR 2. direkter Nachweis von Toxin 3. Zellkultur 4. Andere n (%)	Rotavirus ^a 1. Positiv 2. Negativ 3. Nicht durchgeführt 4. Nicht zutreffend n (%)	In antibakterieller Behandlung während der Teilnahme an der Studie 1. Ja 2. Nein n (%)	Anzeichen & Symptome einer CDAD beurteilt 1. Ja 2. Nein n (%)	Höchste Körpertemperatur (°C) ^b Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Höchste Anzahl an weißen Blutkörperchen (10 ⁹ /L) Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Fidaxomicin	49	1. 49 (100,0 %) 2. 0 (0,0 %) 3. 0 (0,0 %)	1. 23 (46,9 %) 2. 22 (44,9 %) 3. 3 (6,1 %) 4. 1 (2,0 %)	1. 0 (0,0 %) 2. 30 (61,2 %) 3. 0 (0,0 %) 4. 19 (38,8 %)	1. 16 (32,7 %) 2. 33 (67,3 %)	1. 49 (100,0 %) 2. 0 (0,0 %)	37,09 (0,70) 37,0 35,9 38,5	6,96 (3,93) 7,26 0,0 14,4
Vancomycin	17	1. 16 (94,1 %) 2. 0 (0,0 %) 3. 1 (5,9 %)	1. 6 (35,3 %) 2. 8 (47,1 %) 3. 1 (5,9 %) 4. 1 (5,9 %)	1. 0 (0,0 %) 2. 11 (64,7 %) 3. 1 (5,9 %) 4. 5 (29,4 %)	1. 8 (47,1 %) 2. 9 (52,9 %)	1. 17 (100 %) 2. 0 (0,0 %)	37,26 (0,76) 37,1 36,0 38,5	6,76 (4,34) 6,30 0,6 12,8
a: Ein Nachweis auf Rotaviren hatte lediglich bei Patienten < 5 Jahren zu erfolgen. b: Höchster Wert in den drei Tagen vor der ersten Studienmedikation. Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Studie Gruppe	N	Alter (in Jahren)	Altersgruppe	Geschlecht	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)	
		Mittelwert (SD)	1. < 2 Jahre	Männlich/ Weiblich	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
		Median	2. ≥ 2 bis < 6 Jahre	n (%)	Median	Median	
		Minimum	3. ≥ 6 bis < 12 Jahre		Minimum	Minimum	
		Maximum	4. ≥ 12 bis < 18 Jahre		Maximum	Maximum	
		n (%)					
Fidaxomicin	51	6,8 (5,1)	1. 7 (13,7 %)	35 (68,6 %)	28,7 (21,7)	N = 49	
		4,0	2. 21 (41,2 %)	16 (31,4 %)	19,0	118,0 (30,6)	
		1,0	3. 13 (25,5 %)		8,7	113,0	
		17,0	4. 10 (19,6 %)		100,0	69,0	
						180,0	
Vancomycin	31	6,1 (4,3)	1. 6 (19,4 %)	19 (61,3 %)	22,9 (12,8)	N = 31	
		5,0	2. 10 (32,3 %)	12 (38,7 %)	18,0	114,1 (28,3)	
		1,0	3. 11 (35,5 %)		8,1	107,0	
		15,0	4. 4 (12,9 %)		52,1	73,0	
						170,6	
Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Vorgeschichte einer Diarrhö der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Studie Gruppe	N	Vorherige Episode einer Diarrhö mit bestätigter CDAD n (%)	Vorherige Episoden einer Diarrhö mit bestätigter CDAD, die mit antibakteriellen Wirkstoffen behandelt wurden n (%)	Vorliegen einer wässrigen Diarrhö ^a n (%)	Anzahl ungeformter Stuhlgänge ^b Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Wässrige Diarrhö oder ≥ 3 ungeformte Stuhlgänge n (%)
Fidaxomicin	51	Unbekannt: 1 (2,0 %) Nicht bestätigt: 6 (11,8 %) Bestätigt: 28 (54,9 %) • 1 Episode: 21 (41,2 %) • 2 Episoden: 5 (9,8 %) • ≥ 3 Episoden: 2 (3,9 %)	Nein: 4 (7,8 %) Ja: 24 (47,1 %) • 1 Episode: 17 (33,3 %) • 2 Episoden: 5 (9,8 %) • ≥ 3 Episoden: 2 (3,9 %)	Ja: 7 (13,7 %) Nein: 0 (0,0 %) Nicht zutreffend: 44 (86,3 %)	N = 43 7,2 (7,4) 5,0 3,0 48,0	Ja: 50 (98,0 %) Nein: 0 (0,0 %) Unbekannt: 1 (2,0 %)
Vancomycin	31	Unbekannt: 1 (3,2 %) Nicht bestätigt: 0 (0,0 %) Bestätigt: 13 (41,9 %) • 1 Episode: 8 (25,8 %) • 2 Episoden: 4 (12,9 %) • ≥ 3 Episoden: 1 (3,2 %)	Nein: 3 (9,7 %) Ja: 10 (32,3 %) • 1 Episode: 7 (22,6 %) • 2 Episoden: 2 (6,5 %) • ≥ 3 Episoden: 1 (3,2 %)	Ja: 6 (19,4 %) Nein: 0 (0,0 %) Nicht zutreffend: 25 (80,6 %)	N = 24 6,3 (5,6) 4,0 3,0 24,0	Ja: 30 (96,8 %) Nein: 0 (0,0 %) Unbekannt: 1 (3,2 %)
a: Das Vorhandensein einer wässrigen Diarrhö 24 Stunden vor <i>Screening</i> galt für Kinder < 2 Jahre. Patienten im Alter ≥ 2 Jahren wurden in die Kategorie „nicht zutreffend“ aufgeführt.						
b: Die Anzahl an ungeformten Stuhlgängen in den letzten 24 Stunden vor <i>Screening</i> galt für Kinder ≥ 2 Jahren. Kinder < 2 Jahre sind nicht enthalten.						
Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Gegenwärtige Episode der CDAD, Erregernachweis und klinische Parameter der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Population b): Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Studie Gruppe	N	Test auf eine toxische <i>C. difficile</i> 1. Positiv 2. Negativ 3. Nicht durchgeführt n (%)	Testmethode 1. PCR 2. direkter Nachweis von Toxin 3. Zellkultur 4. Andere n (%)	Rotavirus ^a 1. Positiv 2. Negativ 3. Nicht durchgeführt 4. Nicht zutreffend n (%)	In antibakterieller Behandlung während der Teilnahme an der Studie 1. Ja 2. Nein n (%)	Anzeichen & Symptome einer CDAD beurteilt 1. Ja 2. Nein n (%)	Höchste Körpertemperatur (°C) ^b Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Höchste Anzahl an weißen Blutkörperchen (10 ⁹ /L) Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Fidaxomicin	51	1. 51 (100,0 %) 2. 0 (0,0 %) 3. 0 (0,0 %)	1. 23 (45,1 %) 2. 22 (43,1 %) 3. 6 (11,8 %) 4. 0 (0,0 %)	1. 0 (0,0 %) 2. 35 (68,6 %) 3. 1 (2,0 %) 4. 15 (29,4 %)	1. 16 (31,4 %) 2. 34 (66,7 %)	1. 50 (98,0 %) 2. 1 (2,0 %)	N = 50 38,13 (1,22) 37,95 36,2 40,7	N = 50 7,58 (6,09) 6,44 0,2 26,2
Vancomycin	31	1. 31 (100,0 %) 2. 0 (0,0 %) 3. 0 (0,0 %)	1. 11 (35,5 %) 2. 16 (51,6 %) 3. 3 (9,7 %) 4. 1 (3,2 %)	1. 0 (0,0 %) 2. 20 (64,5 %) 3. 0 (0,0 %) 4. 11 (35,5 %)	1. 11 (35,5 %) 2. 20 (64,5 %)	1. 31 (100 %) 2. 0 (0,0 %)	N = 29 38,33 (1,23) 38,7 36,5 40,6	N = 29 9,81 (8,69) 6,61 0,1 31,7
a: Ein Nachweis auf Rotaviren hatte lediglich bei Patienten < 5 Jahren zu erfolgen. b: Höchster Wert in den drei Tagen vor der ersten Studienmedikation. Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

SUNSHINE-Studie

Die SUNSHINE-Studie (2819-CL-0202) ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bei Patienten unter 18 Jahren mit einer bestätigten CDAD untersuchte. In den USA konnten Kleinkinder erst ab einem Alter von 6 Monaten eingeschlossen werden.

Von den 159 Patienten, die auf Eignung für die SUNSHINE-Studie untersucht wurden, konnten zwischen dem 09.01.2015 und dem 07.03.2018 insgesamt 148 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert werden (100 Patienten in die Fidaxomicin-Gruppe und 48 Patienten in die Vancomycin-Gruppe). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 142 Patienten (98 Patienten versus 44 Patienten) mindestens eine Dosis der Studienmedikation Fidaxomicin bzw. Vancomycin.

Die Studie wurde dabei an insgesamt 74 Studienzentren in 11 Ländern in Nordamerika und Europa durchgeführt (siehe Tabelle 4-29). Die Randomisierung erfolgte anhand einer *Interactive Response Technology* (IRT) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors „Alter“ zum Zeitpunkt der Einschreibung in die Studie, welcher sich, wie nachfolgend dargestellt, aufgliederte:

- Geburt bis < 24 Monate (2 Jahre) bzw. in den USA: 6 Monate bis < 24 Monate,
- ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre,
- ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre und
- ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre.

Im Rahmen der pädiatrischen Studie sollten in jeder der zuvor definierten Alterskategorien mindestens 24 Patienten enthalten sein. Dies entsprach aufgrund der Randomisierung im Verhältnis 2:1 mindestens jeweils 16 Patienten im Fidaxomicin-Behandlungsarm sowie jeweils

8 Patienten im Vancomycin-Arm. Von den unterschiedlichen Alterskategorien, die in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden, war der Anteil bei den ≥ 2 -jährigen bis < 6 -jährigen (49) Patienten sowie den ≥ 6 -jährigen bis < 12 -jährigen (40) Patienten am höchsten.

Tabelle 4-29: Teilnehmende Länder und Studienzentren in der SUNSHINE-Studie

Land	Anzahl an Studienzentren
USA	23 Studienzentren
Polen	9 Studienzentren
Frankreich	7 Studienzentren
Deutschland	7 Studienzentren
Rumänien	6 Studienzentren
Ungarn	5 Studienzentren
Spanien	5 Studienzentren
Italien	4 Studienzentren
Belgien	3 Studienzentren
Kanada	3 Studienzentren
Slowakei	2 Studienzentren
Quelle: [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a]	
Abkürzungen: USA: <i>United States of America</i>	

In Abhängigkeit des Alters differierten sowohl im Fidaxomicin-Behandlungsarm als auch im Vancomycin-Behandlungsarm die Darreichungsform sowie die Dosierung der Studienmedikation. Während die Patienten < 6 Jahre Fidaxomicin als Granulat für eine orale Suspension mit einer Dosierung von 32 mg/kg/Tag (aufgeteilt in 2 Dosierungen pro Tag) erhielten, wurde den Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und < 18 Jahren zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin in Tablettenform verabreicht. Auch unter Verwendung des Granulats durfte die maximale Dosis von 400 mg/Tag Fidaxomicin nicht überschritten werden. Die Patienten unter 6 Jahren im Vancomycin-Behandlungsarm erhielten zulassungskonform eine Lösung zum Einnehmen in einer Dosierung von 40 mg/kg/Tag. [RIEMSER Pharma GmbH 2018] Die Tagesdosis wurde in 4 Dosierungen aufgeteilt. Ab einem Alter von 6 Jahren erhielten die Patienten viermal täglich Vancomycin Kapseln á 125 mg. Die Maximaldosis von Vancomycin belief sich auf 500 mg/Tag. Falls Patienten aus dem Patientenkollektiv der ≥ 6 -Jährigen bis < 18 -Jährigen vor Randomisierung nicht in der Lage waren, Tabletten oder Kapseln zu schlucken, konnte Fidaxomicin als Granulat für eine orale Suspension bzw. Vancomycin als Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen entsprechend der Behandlungszuteilung des Studienteilnehmers verabreicht werden. Während der Behandlungsdauer war jedoch ein Wechsel der Darreichungsform nicht erlaubt und musste bis zum Ende der Studie fortgeführt werden. Dosiserhöhungen und -reduktionen der jeweiligen

Studienmedikation waren nicht zulässig, da die Studie feste gewichtsbasierte Dosierungen von Fidaxomicin und Vancomycin untersuchte. Die unterschiedliche Art der Verabreichung sowie auch die unterschiedlichen Dosierungsregime zwischen den beiden Behandlungsarmen ermöglichten keine Durchführung einer doppel-blinden Studie, weshalb lediglich der Prüfarzt gegenüber der Studienmedikation verblindet war.

In der SUNSHINE-Studie wurden drei wesentliche Populationen unterschieden, die nachfolgend definiert werden: Das FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Fidaxomicin oder Vancomycin) erhalten haben. Im FAS wurden die Patienten demjenigen Behandlungsarm zugeordnet, in den sie randomisiert worden waren (FAS-Population: 98 Patienten [Fidaxomicin] vs. 44 Patienten [Vancomycin]). Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Studienmedikation erhalten haben oder nicht. In der ITT-Population wurden die Patienten demjenigen Behandlungsarm zugeordnet, in den sie randomisiert worden waren (ITT-Population: 100 Patienten [Fidaxomicin] vs. 48 Patienten [Vancomycin]). Für die Sicherheitsanalysen wurde das SAF herangezogen. Dieses beinhaltet – analog dem FAS – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes (Fidaxomicin oder Vancomycin) erhalten haben. Im SAF wurden die Patienten hingegen dem Behandlungsarm entsprechend der Studienmedikation zugeordnet, die sie als erstes eingenommen haben, auch wenn diese abweichend zur randomisierten Studienmedikation war (SAF-Population: 98 Patienten [Fidaxomicin] vs. 44 Patienten [Vancomycin]). Da jedoch alle Patienten die randomisierte Studienmedikation eingenommen haben, entspricht das SAF dem FAS.

In der für die Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie wurden neben dem primären Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (*Confirmed clinical response*; CCR)“ die sekundären Endpunkte „Anhaltendes klinisches Ansprechen (*Sustained Clinical Response*; SCR)“, „Globale Heilung“, „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö (*Time to resolution of diarrhea*)“, „Rekurrenz der CDAD“, „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ sowie die Sicherheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin erhoben und verglichen.

Das *Screening* fand zwischen Tag -2 und Tag 1 statt, an welches sich eine Behandlungsphase von insgesamt 10 Tagen angeschlossen hat. Nach der Behandlungsphase gingen alle Patienten in eine Sicherheitsnachbeobachtung von 30 Tagen über, wobei diejenigen Patienten, die ein Ansprechen auf die Behandlung hatten, weitere *Follow-up*-Visiten (EOT + 9, 16, 23 und 30 Tage) zur Untersuchung einer Rekurrenz besuchen mussten. Die Patienten konnten in Abhängigkeit der Entscheidung des Prüfarztes im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes, zu Hause oder in einer Kombination aus beidem behandelt werden. Während der Behandlungsphase (einschließlich der EOT Visite) wurden die Patienten/Eltern oder Erziehungsberechtigten (oder das Krankenhauspersonal, sofern der Patient hospitalisiert war) jeden Morgen für eine Befragung kontaktiert. Die Befragungen fanden ebenso an den Tagen EOT + 2 Tage, + 9 Tage, + 16 Tage, + 23 Tage und + 30 Tage statt. Wurde der Patient nicht stationär aufgenommen, konnte die Befragung auch telefonisch erfolgen. Im Rahmen der Befragung wurde ein standardisierter Fragebogen herangezogen, der folgende Informationen

sammelte: Anzahl, Tag und Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö oder des ungeformten Stuhlgangs seit dem letzten Kontakt und, ob der Patient ins Krankenhaus aufgenommen wurde oder nicht. Die Patienten/Eltern oder Erziehungsberechtigten erhielten vorab ein Merkblatt mit Instruktionen, welche Informationen sie jeweils erfassen sollten. Einen Überblick über das Studiendesign bietet Abbildung 5.

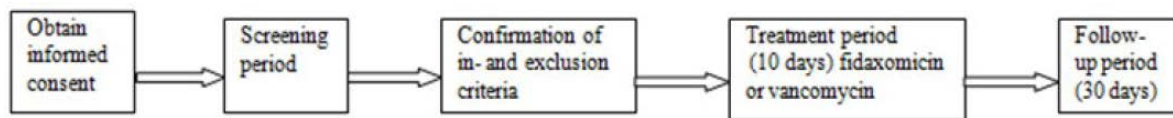


Abbildung 5: Studiendesign der SUNSHINE-Studie; entnommen aus [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a]

Da es sich bei dieser Studie nicht um eine Überlegenheitsstudie handelte und diese nicht zum Testen einer Hypothese *gepowert* war, wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit im klinischen Studienbericht deskriptiv dargestellt und diskutiert. Für das vorliegende Dossier wurden im Rahmen von post-hoc Analysen entsprechende Vergleiche gemäß Verfahrensordnung berechnet. Der Stichprobenumfang für diese Studie sowie auch die zuvor beschriebene Mindestanzahl an Patienten je Alterskategorie wurde mit dem *Pediatric Development Committee* als Teil des *Pediatric Investigational Plan* (PIP; EMEA-000636-PIP01-09-M01; Dezember 2012) vereinbart und basierte auf klinischen und praktischen Überlegungen, da die Prävalenz der Erkrankung generell gering ist. Es waren keine Interimsanalysen in der SUNSHINE-Studie geplant. Der Zeitpunkt der letzten Beurteilung war der 07. März 2018, welcher gleichermaßen als Ende der Studie definiert wurde. Von den insgesamt 148 randomisierten Patienten bzw. 142 Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben (siehe Tabelle 4-30), brachen lediglich 3 Patienten (3,1 %) im Fidaxomicin- und 2 Patienten (4,5 %) im Vancomycin-Arm die Einnahme der Studienmedikation ab. Jeweils 1 Patient in jedem Behandlungsarm (1,0 % [Fidaxomicin] vs. 2,3 % [Vancomycin]) setzte die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, 2 Patienten (2,0 %) in der Fidaxomicin- bzw. 1 Patient (2,3 %) in der Vancomycin-Gruppe wiesen andere Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation auf. Die SUNSHINE-Studie beendeten demnach insgesamt 95 Patienten (96,6 %) unter der Behandlung mit Fidaxomicin bzw. 42 Patienten (95,5 %) unter der Behandlung mit Vancomycin.

Tabelle 4-30: Patientenverteilung in der SUNSHINE-Studie

	Fidaxomicin (N = 100) n (%)	Vancomycin (N = 48) n (%)
Randomisiert	100 (100,0)	48 (100,0)
ITT-Population	100 (100,0)	48 (100,0)
Einnahme einer Studienmedikation	98 (98,0)	44 (91,7)
FAS-Population	98 (98,0)	44 (91,7)
Studienmedikation abgebrochen	3 (3,1)	2 (4,5)
Primäre Gründe für den Abbruch der Studienmedikation		
Randomisiert, aber keine Studienmedikation erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,0)	1 (2,3)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Lost to Follow-up</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung des Protokolls	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückzug durch den Patienten / Eltern / Bevollmächtigte	0 (0,0)	0 (0,0)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	2 (2,0)	1 (2,3)
SAF-Population	98 (98,0)	44 (91,7)
Quelle: [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a]		
Abkürzungen: FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis Set</i>		

Basierend auf der vorgegebenen Behandlungsdauer von 10 Tagen war diese zwischen den beiden Behandlungsarmen mit im Median jeweils 11 Tagen vergleichbar. Die Abweichung zur vorgegebenen Behandlungsdauer resultiert aus der Berechnungsmethode der Behandlungsdauer, welche als Datum der letzten Dosis des Prüfpräparates – Datum der Einnahme der ersten Dosis des Prüfpräparates + 1 definiert war. Demzufolge war auch die Beobachtungsdauer der Sicherheitsparameter zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar, welche bis zu 30 Tage nach dem Behandlungsende erhoben wurden.

Neben der gesamten Studienpopulation werden die beiden vom G-BA definierten Patientenpopulationen mit mildem bzw. schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI differenziert dargestellt. Die detaillierte Definition der Schweregrade kann dem Abschnitt 4.2.5.5 entnommen werden.

Die Tabelle 4-20 bis Tabelle 4-22 zeigen, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte der gesamten Studienpopulation in beiden Behandlungsarmen der SUNSHINE-Studie weitgehend vergleichbar und balanciert waren. Die gesamte

Studienpopulation war im Durchschnitt 6,6 Jahre (Fidaxomicin) bzw. 6,5 Jahre (Vancomycin) alt. Die meisten Studienteilnehmer befanden sich in der Altersgruppe ≥ 2 bis < 6 Jahre (33,0 % [Fidaxomicin] vs. 33,3 % [Vancomycin]), gefolgt von der Altersgruppe der ≥ 6 -Jährigen bis < 12 -Jährigen (27,0 % [Fidaxomicin] vs. 27,1 % [Vancomycin]). In beiden Behandlungsgruppen wurden insgesamt mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (59,0 % [Fidaxomicin] vs. 56,3 % [Vancomycin]). Das durchschnittliche Körpergewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße lag im Fidaxomicin-Arm etwas höher im Vergleich zum Vancomycin-Arm (27,1 kg [Fidaxomicin] vs. 23,5 kg [Vancomycin] bzw. 115,6 cm [Fidaxomicin] vs. 114,6 cm [Vancomycin]).

Auch hinsichtlich der krankheitsbezogenen Vorgeschichte sind die beiden Studienarme vergleichbar. Bei 28,0 % der Patienten unter Fidaxomicin und 27,1 % der Patienten unter Vancomycin wurde eine Diarrhö mit einer bestätigten CDAD-Erkrankung nachgewiesen (bzw. 66,6 % [Fidaxomicin] und 72,2 % [Vancomycin] bezogen auf die Patienten mit einer vorherigen Diarrhö). Der überwiegende Anteil in beiden Behandlungsarmen wies dabei eine Episode einer bestätigten CDAD Erkrankung auf. Die Mehrheit der Patienten erhielt für die vorherige Episode einer Diarrhö mit bestätigter CDAD eine antibakterielle Behandlung (24,0 % [Fidaxomicin] vs. 20,8 % [Vancomycin]; bzw. 85,7 % [Fidaxomicin] vs. 76,9 % [Vancomycin], bezogen auf die Patienten mit einer bestätigten CDAD). Fast alle Teilnehmer der beiden Behandlungsarme berichteten von einer wässrigen Diarrhö (Patienten < 2 Jahre) oder von ungeformten Stuhlgängen (Patienten ≥ 2 Jahre) (99,0 % [Fidaxomicin] vs. 97,9 % [Vancomycin]).

Anhand von Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass bei allen Patienten im Fidaxomicin-Arm (100,0 %) und bei 97,9 % der Patienten im Vancomycin-Arm ein toxischer *C. difficile*-Erreger nachgewiesen werden konnte. Zu den häufigsten Testmethoden gehörten eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (46,0 % [Fidaxomicin] vs. 35,4 % [Vancomycin]) bzw. ein direkter Nachweis von Toxinen (44,0 % [Fidaxomicin] vs. 50,0 % [Vancomycin]). Bei keinem der Patienten unter fünf Jahren konnte ein Rotavirus nachgewiesen werden. Der überwiegende Anteil an Patienten im Fidaxomicin-Arm (67,0 %) und Vancomycin-Arm (60,4 %) befand sich aktuell nicht in einer antibiotischen Behandlung. In beiden Studienarmen wurde eine maximale Durchschnittskörpertemperatur von 37,6 Grad (Fidaxomicin) bzw. 37,9 Grad (Vancomycin) gemessen.

Die gesamte Studienpopulation wurde anhand des Schweregrades der Erkrankung in zwei Teilpopulationen unterteilt. Dabei wurde zwischen einem mildem behandlungspflichtigen und einem schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf unterschieden (Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-28). Das Durchschnittsalter der Patienten mit mildem (6,5 Jahre [Fidaxomicin] vs. 7,0 Jahre [Vancomycin]) bzw. mit schwerem/rekurrentem (6,8 Jahre [Fidaxomicin] vs. 6,1 Jahre [Vancomycin]) Krankheitsverlauf waren in beiden Teilpopulationen vergleichbar. In beiden Teilpopulationen wurden – mit Ausnahme des Vancomycin-Behandlungsarms mit milder Krankungsausprägung – am häufigsten Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 12 Jahren eingeschlossen. Während das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten mit mildem Krankheitsverlauf vergleichbar war (25,4 kg [Fidaxomicin] vs. 24,5 kg

[Vancomycin]), lag das durchschnittliche Körpergewicht bei den Patienten mit schwerem/rekurrentem Krankheitsverlauf im Fidaxomicin-Arm (28,7 kg) höher als im Vergleichsarm (22,9 kg).

Während alle bestätigten CDAD-Erkrankungen bei einer vorherigen Episode einer Diarrhö, die in der gesamten Studienpopulation aufgetreten sind, den Patienten mit einem schwerem/rekurrentem Krankheitsverlauf zugeschrieben werden konnten, lag hingegen keine bestätigte CDAD-Erkrankung bei Patienten mit einer milden / moderaten Erkrankung vor. Analog zur gesamten Studienpopulation wiesen auch in den beiden Teilpopulationen – mit Ausnahme eines Patienten – alle Patienten eine wässrige Diarrhö bzw. mehr als drei ungeformte Stuhlgänge auf. Die restlichen Charakteristika der zuvor beschriebenen krankheitsbezogenen Eigenschaften in der gesamten Studienpopulation spiegelten sich ebenfalls in den beiden Teilpopulationen wider.

Neben den vielen Vergleichbarkeiten in der gesamten Studienpopulation und den beiden Teilpopulationen, gab es ein geringes Ungleichgewicht in der Anzahl männlicher und weiblicher Patienten. Während mehr weibliche Patienten eine milde CDI-Erkrankung im Fidaxomicin-Arm (51,0 %) bzw. im Vancomycin-Arm (52,9 %) aufwiesen, war der Anteil an männlichen Patienten in der Teilpopulation mit schwerer / rekurrenter CDI leicht höher im Vergleich zum Anteil an weiblichen Patienten (68,6 % [Fidaxomicin] vs. 61,3 % [Vancomycin]). Hinsichtlich der meisten Charakteristika lassen sich jedoch keine nennenswerten Unterschiede feststellen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Datenlagen bezüglich des pädiatrischen Patientenkollektivs und Krankheitsbildes ist insgesamt sehr limitiert. Astellas geht trotz der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten in deutsche Studienzentren (5 Patienten) von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der SUNSHINE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext aus. Dies wird zum einen mit der ähnlichen Behandlungssituation im Rahmen der SUNSHINE-Studie sowie zum anderem mit der lokalen Wirkung der Studienmedikamente im Darm begründet, wodurch keine regionalen Unterschiede zu erwarten sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SUNSHINE	ja	ja	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der SUNSHINE-Studie fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde über ein IRT-System gewährleistet. Vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation kontaktierte das unverblindete Studienpersonal das IRT-System, um eine zufällig zugeordnete Behandlung festzulegen.

Bei der SUNSHINE-Studie handelte es sich um eine Prüfarzt-verblindete Studie, bei welcher der Prüfarzt, der Sponsor oder beauftragte Personen, das Studienmanagement-Team sowie das klinische Personal keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation hatten. Die unterschiedliche Art der Verabreichung sowie auch die verschiedenen Dosierungsregime zwischen den beiden Behandlungsarmen ermöglichten keine Durchführung einer doppelblinden Studie. Jedoch waren Mitarbeiter des Studienzentrums, des Sponsors oder beauftragter Personen, welche in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate und die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert waren, unverblindet. Dies traf ebenso auf die Patienten sowie deren Eltern und Erziehungsberechtigten zu. Im Falle von Fragen wurden die Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigten dazu angehalten, diese mit dem unverblindeten Personal zu diskutieren. Zudem wurden die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten sowie das unverblindete Studienpersonal aufgefordert, die Studienmedikation (Aussehen, Häufigkeit der Dosierung, Zeitpunkt der jeweiligen Dosierung, Geschmack, etc.) nie mit dem verblindeten Personal zu besprechen, welche für die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheit verantwortlich war. Unter Berücksichtigung der Komplexität der Aufrechterhaltung der Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der Studienmedikation sowie auch der pädiatrischen Population, wurde jede Anstrengung

unternommen, eine versehentliche Aufhebung der Verblindung zu verhindern. Zum Beispiel wurde die Studienmedikation in Umverpackungen zur Verfügung gestellt.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotenzial fehlten.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Todesfälle	Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)	Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)	Globale Heilung	Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö	Rekurrenz der CDAD	Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD
SUNSHINE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Unerwünschte Ereignisse	Nicht schwere unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch der Studienmediation aufgrund unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
SUNSHINE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Abkürzungen: CCR: <i>Confirmed clinical response</i> ; CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> assoziierte Diarrhö; PT: <i>Preferred Term</i> ; SCR: <i>Sustained clinical response</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Todesfälle“ – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Mortalität wurde als Gesamtanzahl aller Todesfälle dargestellt, welche unter der Behandlung sowie im Rahmen der Nachbeobachtungszeit (Behandlungsende + 30 Tage) aufgetreten sind. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Todesfälle“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen.
Abkürzungen: ITT: <i>Intention to Treat</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Todesfälle“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zudem zählen „Todesfälle“ aufgrund ihrer objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welche ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Erziehungsberichtigten erhoben werden können.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ wurde daher insgesamt für die jeweilige Population mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Todesfälle – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	100	3 (3,0)	48	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Todesfälle – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	49	3 (6,1)	17	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Todesfälle – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	51	0 (0,0)	31	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Insgesamt sind in der SUNSHINE-Studie drei Todesfälle berichtet worden, die alle dem Fidaxomicin-Behandlungsarm (3,0 %) zugeordnet werden können. Bei differenzierter Betrachtung der Studienpopulation sind diese Todesfälle jeweils in der Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bei Kindern im Alter von ≥ 28 Tagen bis < 2 Jahren aufgetreten. Allerdings wurde keiner der drei Todesfälle seitens des Prüfarztes mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Oftmals geht die CDI bei Kleinkindern und Kindern mit einer schweren Grunderkrankung einher. Auch die in der Studie verstorbenen Patienten wiesen eine schwerwiegende medizinische Vorgeschichte auf:

- Fall 1 (16 Monate): u. a. akute megakaryoblastische Leukämie, Stammzelltransplantation, Pneumonie;
- Fall 2 (14 Monate): akute myeloische Leukämie;
- Fall 3 (7 Monate): metabolische Enzephalopathie (Leigh-Syndrom), schwere Sepsis.

Darüber hinaus wurden weitere zwei Todesfälle im Vancomycin-Behandlungsarm kurz nach der Beendigung der Studie (Behandlungsphase + 30 Tage) registriert. Auch diese Patienten wiesen schwere Grunderkrankungen (Leukämie, Knochenmarksaplasie, desmoplastischer Unterleibskrebs) auf.

Folglich ergibt sich insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidity“ – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Der Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ wurde definiert als ein ICR am Ende der Behandlungsphase, welches an der Visite bzw. mittels Telefonates zu Behandlungsende + 2 Tage bestätigt wurde. Die Beurteilung eines bestätigten klinischen Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt. Ein ICR wurde dabei in Abhängigkeit des Alters wie folgt definiert und bei Visite zu Behandlungsende (Tag 10) bewertet: • Patienten < 2 Jahre: ○ Ein ICR war definiert als die Abwesenheit von wässrigen Durchfällen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und der Beibehaltung des Zustandes bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation. • Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre: ○ Ein ICR war definiert als die Verbesserung in der Anzahl und der Beschaffenheit des Stuhlgangs, bestimmt anhand von weniger als drei ungeformten Stuhlgängen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und der Beibehaltung des Zustandes bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation. Für ein CCR durften die Patienten keine CDAD-Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach Beendigung der Studienmedikation benötigen. Das Sistieren der Diarrhö wurde während einer Befragung der Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten beurteilt und um eine Überprüfung der Patientenakte für diesen Tag (falls der Patient hospitalisiert war) und um eine Überprüfung auf das Vorhandensein von wässrigen Durchfällen/Anzahl an ungeformten Stuhlgängen ergänzt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der Bestätigungsvisite (bzw. Telefonkontakt) zu Behandlungsende + 2 Tage. Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); CDAD: <i>Clostridioides difficile</i>-assoziierte Diarrhö; ICR: Initiales klinisches Ansprechen (<i>Initial clinical response</i>); ITT: <i>Intention to Treat</i>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Bestätigtes klinisches Ansprechen – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	100	76 (76,0)	48	31 (64,6)	0,90 [0,73; 1,11] p = 0,3346	0,65 [0,28; 1,49] p = 0,3046	-11,42 % [-27,33 %; 4,49 %] p = 0,1713
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Bestätigtes klinisches Ansprechen – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	49	35 (71,4)	17	13 (76,5)	1,09 [0,82; 1,46] p = 0,5542	1,49 [0,36; 6,12] p = 0,5838	5,04 % [-18,76 %; 28,84 %] p = 0,7627

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Bestätigtes klinisches Ansprechen – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	51	41 (80,4)	31	18 (58,1)	0,78 [0,58; 1,04] p = 0,0953	0,34 [0,11; 1,06] p = 0,0630	-22,33 % [-42,83 %; -1,82 %] p = 0,0423

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Gesamte Studienpopulation:

Zum Zeitpunkt des Behandlungsendes + 2 Tage wiesen 76,0 % (76/100) der Patienten im Fidaxomicin-Arm und 64,6 % (31/48) der Patienten im Vancomycin-Arm ein CCR gemäß Beurteilung des Prüfarztes auf. Folglich erreichten prozentual (11,4 %) mehr Patienten unter Fidaxomicin ein CCR als unter einer Behandlung mit Vancomycin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war trotz numerischer Vorteile zugunsten von Fidaxomicin nicht statistisch signifikant (RR: $p = 0,3346$; OR: $p = 0,3046$; ARR: $p = 0,1713$).

Die Primäranalyse wurde gestützt durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen, welche gleichermaßen einen numerischen Vorteil zugunsten von Fidaxomicin zeigten.

- Patienten mit abgeschlossener Behandlungsphase (FAS-Population):
 - Fidaxomicin: 75/95 (78,9 %) vs. Vancomycin: 31/42 (73,8 %); Differenz = 5,1 %
- FAS-Population ohne die Patienten des Studienzentrums 10014
 - Fidaxomicin: 74/96 (77,1 %) vs. Vancomycin: 31/44 (70,5 %); Differenz = 6,6 %

Auch bei Berechnung der umgekehrten Effektrichtung auf Basis der Patienten, die kein CCR erreichten, zeigte sich für keinen der Effektschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 6 bis Abbildung 8).

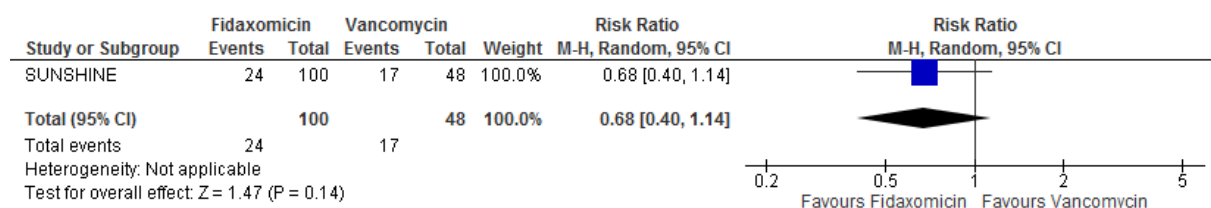


Abbildung 6: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des RR – gesamte Studienpopulation

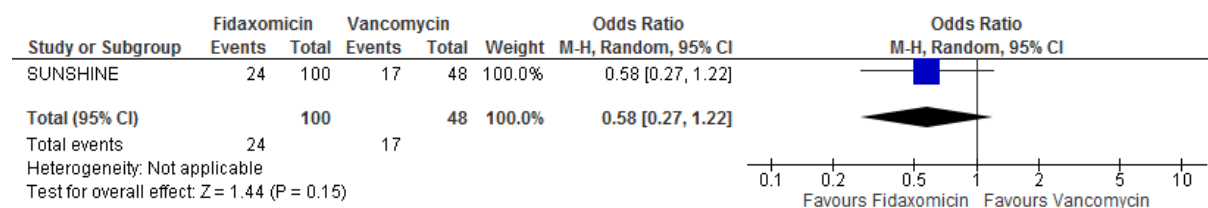


Abbildung 7: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des OR – gesamte Studienpopulation

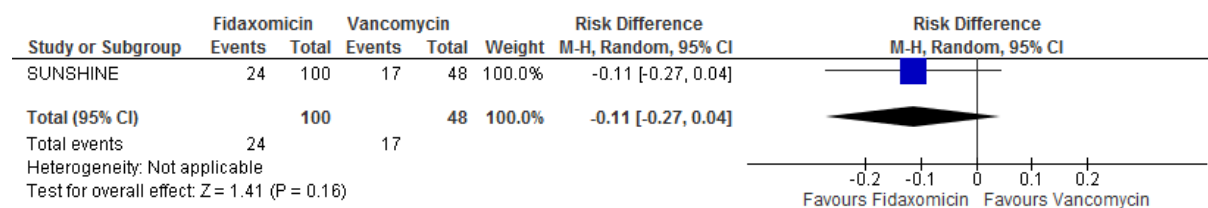


Abbildung 8: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis der ARR – gesamte Studienpopulation

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Population a) wies ein geringfügig höherer Anteil an Patienten im Vancomycin-Behandlungsarm (71,4 % [Fidaxomicin] vs. 76,5 % [Vancomycin]) ein CCR auf. Auch dieser Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR: $p = 0,5542$; OR: $p = 0,5838$; ARR: $p = 0,7627$).

Bei Berechnung der umgekehrten Effektrichtung auf Basis der Patienten, die kein CCR erreichten, zeigte sich ebenfalls für keinen der Effektschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 9 bis Abbildung 11).

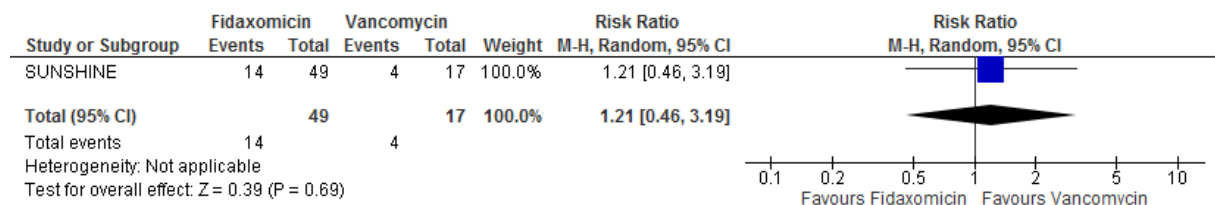


Abbildung 9: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des RR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

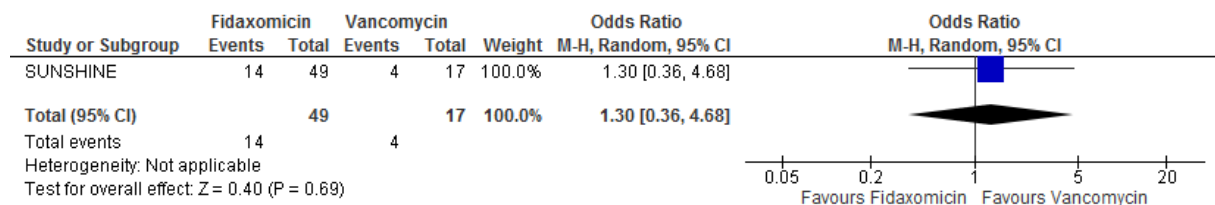


Abbildung 10: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des OR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

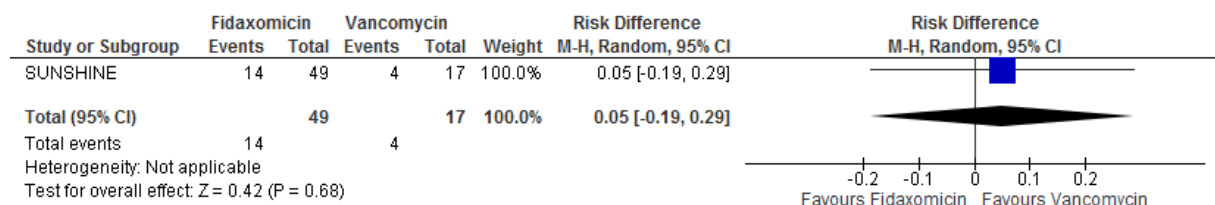


Abbildung 11: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis der ARR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Im Rahmen der Auswertung der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf (Population b) konnte beobachtet werden, dass mehr Patienten unter der Behandlung mit Fidaxomicin (80,4 % [41/51]) ein CCR erreichten als in der Vergleichsgruppe (58,1 % [18/31]). Die Signifikanzschwelle wurde mit einem RR von 0,78 (95 %-KI [0,58; 1,04], $p = 0,0953$) knapp verpasst. Allerdings ergab sich auf Basis der ARR ein statistisch signifikanter Nachteil von Vancomycin (ARR = -22,33 % (95 %-KI [-42,83 %; -1,82 %]), $p = 0,0423$).

Bei Berechnung des umgekehrten Effektes konnte jedoch festgestellt werden, dass eine Behandlung mit Fidaxomicin das Risiko kein CCR zu erreichen relativ um 53 % bzw. absolut um 22 % senkt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Fidaxomicin (RR = 0,47 (95 %-KI [0,23; 0,94]), $p = 0,03$; OR: 0,34 (95 %-KI [0,13; 0,91]), $p = 0,03$; ARR = -0,22 (95 %-KI [-0,43; -0,02]), $p = 0,03$; siehe Abbildung 12 bis Abbildung 14)

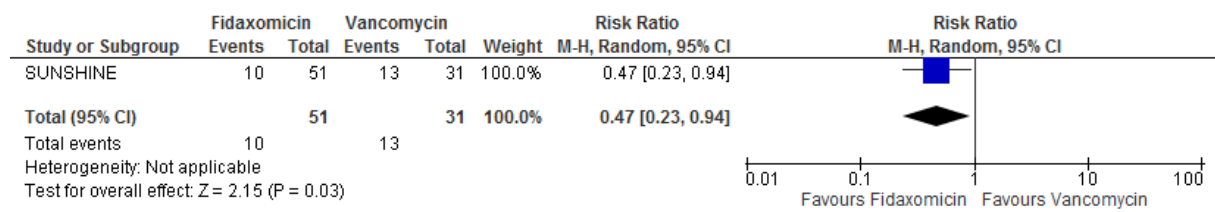


Abbildung 12: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des RR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

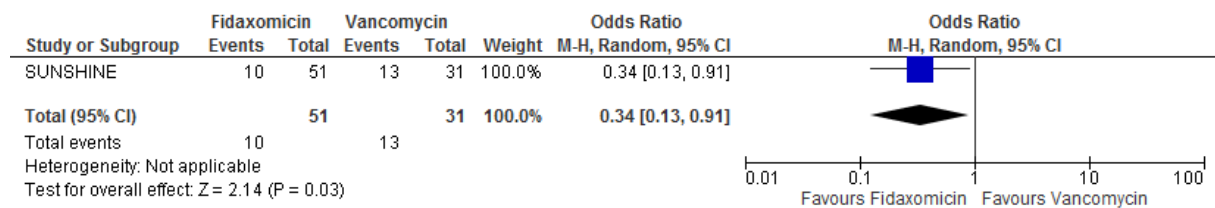


Abbildung 13: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis des OR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

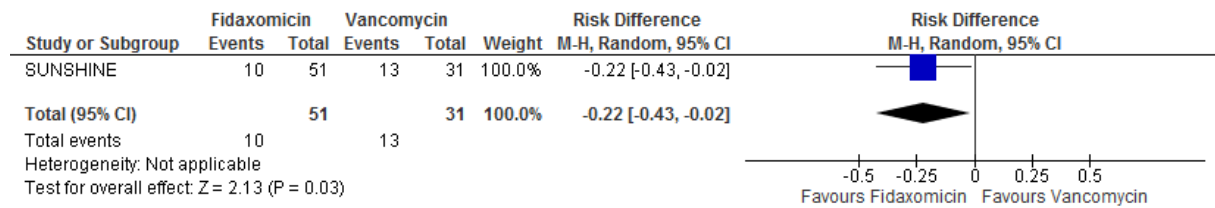


Abbildung 14: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ auf Basis der ARR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als *Forest-Plot*) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Der Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ wurde definiert als ein CCR bei Behandlungsende + 2 Tage bis zum Zeitpunkt der Beurteilung während der Nachbeobachtung ohne den Nachweis einer CDAD-Rekurrenz. Die detaillierte Definition einer CCR findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1. Zur Beurteilung eines SCR wurden die Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten wöchentlich (EOT + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage) nach Bestätigung des klinischen Ansprechens bis zum Auftreten einer Rekurrenz oder der Visite zu Studienende (EOT + 30 Tage) kontaktiert, je nachdem was zuerst eintrat. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. In der Auswertung berücksichtigt wurden ausschließlich diejenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt EOT + 2 Tage ein CCR aufwiesen. Die nachfolgenden Analysen umfassen die Bewertungszeitpunkte EOT + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage.
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö; EOT: Behandlungsende (<i>End of treatment</i>); ITT: <i>Intention to Treat</i>; SCR: Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained clinical response</i>)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Anhaltendes klinisches Ansprechen – gesamte Studienpopulation							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	76	72 (94,7)	31	24 (77,4)	0,82 [0,67; 1,00] p = 0,0450	0,19 [0,05; 0,71] p = 0,0133	-17,32 % [-32,87 %; -1,77 %] p = 0,0129
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	76	68 (89,5)	31	22 (71,0)	0,80 [0,64; 1,00] p = 0,0506	0,24 [0,08; 0,78] p = 0,0170	-18,56 % [-35,56 %; -1,56 %] p = 0,0228
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	76	65 (85,5)	31	22 (71,0)	0,81 [0,64; 1,03] p = 0,0823	0,34 [0,12; 0,96] p = 0,0417	-16,87 % [-34,50 %; 0,76 %] p = 0,0482
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	76	65 (85,5)	31	22 (71,0)	0,81 [0,64; 1,03] p = 0,0823	0,34 [0,12; 0,96] p = 0,0417	-16,87 % [-34,50 %; 0,76 %] p = 0,0482
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die Odds Ratio, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Anhaltendes klinisches Ansprechen – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	35	33 (94,3)	13	10 (76,9)	0,82 [0,60; 1,11] p = 0,1963	0,20 [0,03; 1,38] p = 0,1033	-17,36 % [-41,52 %; 6,80 %] p = 0,1147
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	35	32 (91,4)	13	9 (69,2)	0,80 [0,57; 1,12] p = 0,1870	0,19 [0,03; 1,30] p = 0,0901	-19,12 % [-44,86 %; 6,63 %] p = 0,1029
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	35	30 (85,7)	13	10 (76,9)	0,87 [0,63; 1,20] p = 0,4037	0,44 [0,08; 2,34] p = 0,3381	-11,31 % [-36,65 %; 14,02 %] p = 0,3769
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	35	30 (85,7)	13	10 (76,9)	0,87 [0,63; 1,20] p = 0,4037	0,44 [0,08; 2,34] p = 0,3381	-11,31 % [-36,65 %; 14,02 %] p = 0,3769
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Anhaltendes klinisches Ansprechen – Patientenpopulation b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	41	39 (95,1)	18	14 (77,8)	0,82 [0,63; 1,06] p = 0,1240	0,18 [0,03; 1,09] p = 0,0620	-17,34 % [-37,65 %; 2,96 %] p = 0,0639
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	41	36 (87,8)	18	13 (72,2)	0,80 [0,59; 1,09] p = 0,1567	0,29 [0,07; 1,24] p = 0,0955	-17,78 % [-40,46 %; 4,91 %] p = 0,1189
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	41	35 (85,4)	18	12 (66,7)	0,76 [0,54; 1,08] p = 0,1246	0,29 [0,07; 1,11] p = 0,0702	-20,83 % [-44,90 %; 3,24 %] p = 0,0786
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	41	35 (85,4)	18	12 (66,7)	0,76 [0,54; 1,08] p = 0,1246	0,29 [0,07; 1,11] p = 0,0702	-20,83 % [-44,90 %; 3,24 %] p = 0,0786
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Von den Patienten mit einem CCR wiesen zum Zeitpunkt des Behandlungsendes + 9 Tage noch 94,7 % (Fidaxomicin) bzw. 77,4 % (Vancomycin) ein SCR auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Vancomycin (RR: $p = 0,0450$; OR: $p = 0,0133$; ARR: $p = 0,0129$). Mit fortlaufender Beobachtungsdauer wurde der Anteil an Patienten mit einem SCR in beiden Behandlungsgruppen geringfügig niedriger. So lag der Anteil am Behandlungsende + 30 Tage unter Fidaxomicin bei 85,5 % (65/76) bzw. bei 71,0 % (22/31) unter der Behandlung mit Vancomycin. Während der Unterschied auf Basis der OR (OR = 0,34 (95 %-KI [0,12; 0,96]), $p = 0,0417$) sowie der ARR (ARR = -16,87 % (95 %-KI [-34,50 %; 0,76 %]), $p = 0,0482$) statistisch signifikant blieb, erreichte das RR die Signifikanzschwelle knapp nicht (RR = 0,81 (95 %-KI [0,64; 1,03]), $p = 0,0823$).

Da der Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ dem umgekehrten Effekt des SCR entspricht, wurden für den vorliegenden Endpunkt keine gesonderten Berechnungen vorgenommen.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Basierend auf der Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf ergab sich zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Während im Fidaxomicin-Arm bei 85,7–94,3 % der Patienten je Untersuchungszeitpunkt ein SCR vorlag, lag der Anteil im Vancomycin-Arm mit 69,2–76,9 % niedriger. Folglich wurde ein SCR in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes zwischen 11,31–19,12 % häufiger im Fidaxomicin- als im Vancomycin-Arm erreicht.

Da der Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ dem umgekehrten Effekt des SCR entspricht, wurden für den vorliegenden Endpunkt keine gesonderten Berechnungen vorgenommen.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Auch die Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Population b) wiesen unter der Behandlung mit Fidaxomicin ein höheres SCR (85,4–95,1 % je Untersuchungszeitpunkt) auf als unter der Behandlung mit Vancomycin (66,7–77,8 % je Untersuchungszeitpunkt). Der Unterschied war jedoch zu keinem der Untersuchungszeitpunkte statistisch signifikant.

Da der Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ dem umgekehrten Effekt des SCR entspricht, wurden für den vorliegenden Endpunkt keine gesonderten Berechnungen vorgenommen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Globale Heilung“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Globale Heilung“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Der Endpunkt „Globale Heilung“ war definiert als ein SCR bis zum Ende der Studie (EOT + 30 Tage) nach initialem bzw. bestätigtem klinischen Ansprechen, basierend auf allen randomisierten Patienten. Folgendermaßen wurde das Vorliegen eines Ereignisses einer globalen Heilung bewertet: • als Ereignis gewertet, wenn ein ICR / CCR vorlag und ein SCR erfüllt war • nicht als Ereignis gewertet, wenn ICR / CCR = Ja und SCR = Nein • nicht als Ereignis gewertet, wenn ICR / CCR = Nein (SCR wurde nicht beurteilt) • nicht als Ereignis gewertet, wenn ICR / CCR = fehlend (SCR wurde nicht beurteilt) Die Definitionen einer ICR / CCR bzw. einer SCR finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2. Eine globale Heilung wurde zum Zeitpunkt des Behandlungsendes + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage beurteilt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Globale Heilung“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. Die nachfolgenden Analysen umfassen die Bewertungszeitpunkte EOT + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage.
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); EOT: Behandlungsende (<i>End of treatment</i>); ICR: Initiales klinisches Ansprechen (<i>initial clinical response</i>); ITT: <i>Intention to Treat</i>; SCR: Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained clinical response</i>)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Globale Heilung“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Globale Heilung“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Globale Heilung – gesamte Studienpopulation							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	100	74 (74,0)	48	24 (50,0)	0,68 [0,50; 0,92] p = 0,0120	0,35 [0,17; 0,72] p = 0,0045	-24,00 % [-40,55 %; -7,45 %] p = 0,0053
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	100	70 (70,0)	48	23 (47,9)	0,68 [0,50; 0,94] p = 0,0209	0,39 [0,19; 0,80] p = 0,0102	-22,08 % [-38,83 %; -5,34 %] p = 0,0113
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	100	67 (67,0)	48	22 (45,8)	0,68 [0,49; 0,96] p = 0,0272	0,42 [0,21; 0,84] p = 0,0149	-21,17 % [-38,01 %; -4,33 %] p = 0,0194
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	100	67 (67,0)	48	22 (45,8)	0,68 [0,49; 0,96] p = 0,0272	0,42 [0,21; 0,84] p = 0,0149	-21,17 % [-38,01 %; -4,33 %] p = 0,0194
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Globale Heilung – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	49	33 (67,3)	17	10 (58,8)	0,87 [0,56; 1,36] p = 0,5493	0,69 [0,22; 2,16] p = 0,5262	-8,52 % [-35,35 %; 18,30 %] p = 0,5641
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	49	32 (65,3)	17	10 (58,8)	0,90 [0,58; 1,41] p = 0,6467	0,76 [0,24; 2,35] p = 0,6326	-6,48 % [-33,41 %; 20,44 %] p = 0,7710
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	49	30 (61,2)	17	10 (58,8)	0,96 [0,61; 1,52] p = 0,8634	0,90 [0,29; 2,78] p = 0,8614	-2,40 % [-29,48 %; 24,68 %] p = 1,0000
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	49	30 (61,2)	17	10 (58,8)	0,96 [0,61; 1,52] p = 0,8634	0,90 [0,29; 2,78] p = 0,8614	-2,40 % [-29,48 %; 24,68 %] p = 1,0000
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Globale Heilung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Globale Heilung – Patientenpopulation b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	51	41 (80,4)	31	14 (45,2)	0,56 [0,37; 0,85] p = 0,0059	0,20 [0,07; 0,54] p = 0,0015	-35,23 % [-55,86 %; -14,60 %] p = 0,0015
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	51	38 (74,5)	31	13 (41,9)	0,56 [0,36; 0,88] p = 0,0112	0,25 [0,10; 0,64] p = 0,0040	-32,57 % [-53,66 %; -11,48 %] p = 0,0047
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	51	37 (72,5)	31	12 (38,7)	0,53 [0,33; 0,86] p = 0,0094	0,24 [0,09; 0,62] p = 0,0031	-33,84 % [-54,91 %; -12,77 %] p = 0,0049
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	51	37 (72,5)	31	12 (38,7)	0,53 [0,33; 0,86] p = 0,0094	0,24 [0,09; 0,62] p = 0,0031	-33,84 % [-54,91 %; -12,77 %] p = 0,0049
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Eine Behandlung mit Fidaxomicin führte an jedem der geplanten Untersuchungszeitpunkte zu einer höheren Ereignisrate an globalen Heilungen als eine Behandlung mit Vancomycin. Der Unterschied betrug in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes zwischen 21,17 %–24,00 %. Auf Basis des Anteils an Patienten, die eine Heilung erreichten (*Responder*), lag für jeden der Effektschätzer zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Nachteil von Vancomycin vor.

Bei Betrachtung des Risikos der Patienten keine Heilung bei Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation zu erzielen (*Non-Responder*), konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin beobachtet werden (siehe Abbildung 15 bis Abbildung 17). Demnach senkte eine Behandlung mit Fidaxomicin das Risiko nicht geheilt zu werden um 39 % (relativ) bzw. 21 % (absolut) im Vergleich zu einer Behandlung mit Vancomycin (RR = 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,89]), $p = 0,01$; ARR = -0,21 (95 %-KI [-0,38; -0,04]), $p = 0,01$).



Abbildung 15: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des RR – gesamte Studienpopulation

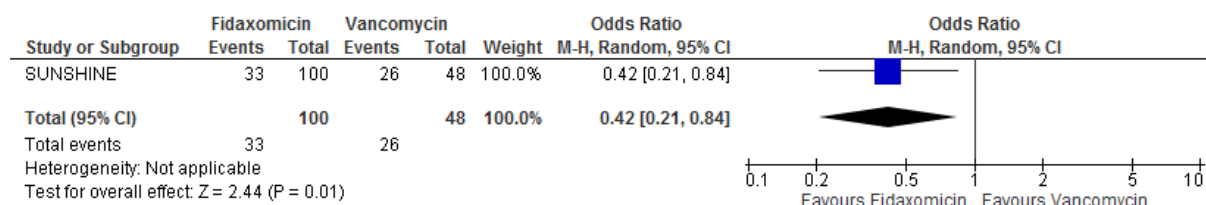


Abbildung 16: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des OR – gesamte Studienpopulation

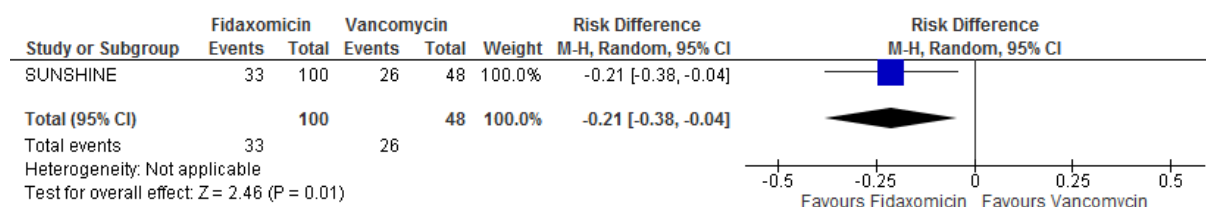


Abbildung 17: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis der ARR – gesamte Studienpopulation

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Innerhalb der Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf, war die Ereignisrate am Ende der Behandlung + 9 Tage unter Fidaxomicin geringfügig höher als im Vergleichsarm (67,3 % vs. 58,8 %). Zum bewertungsrelevanten Zeitpunkt (Behandlungsende + 30 Tage) können die Ereignisraten jedoch als vergleichbar angesehen werden (61,2 % [Fidaxomicin] vs. 58,8 % [Vancomycin]). Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei Betrachtung des Umkehrschlusses, also denjenigen Patienten, welche keine globale Heilung erreicht haben, lag ebenso kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Abbildung 18 bis Abbildung 20).



Abbildung 18: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des RR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

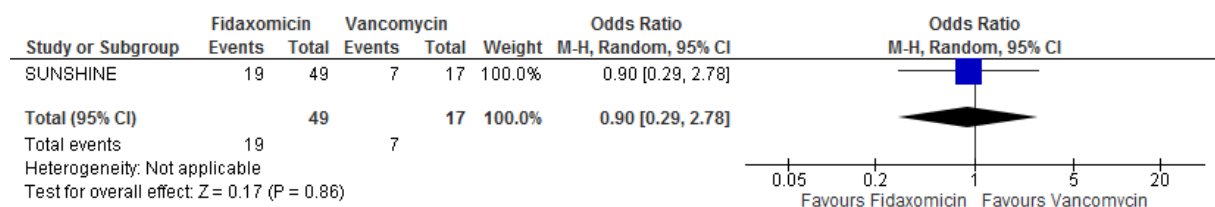


Abbildung 19: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des OR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

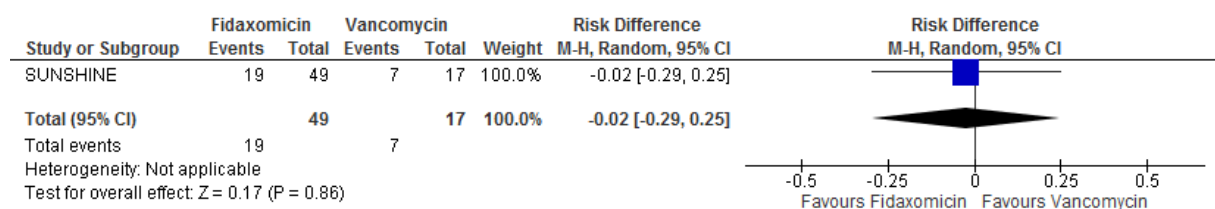


Abbildung 20: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis der ARR – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf zeigte sich Fidaxomicin als die wirksamere Behandlung. An allen Untersuchungszeitpunkten erreichten fast doppelt so viele Patienten unter der Behandlung mit Fidaxomicin (72,5 %; 37/51 zu Behandlungsende + 30 Tage) im Vergleich zu einer Behandlung mit Vancomycin (38,7 %; 12/31 zu Behandlungsende + 30 Tage) eine globale Heilung. Dieser Unterschied war zu jedem der Untersuchungszeitpunkte und für jeden der drei Effektschätzer statistisch signifikant.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Fidaxomicin konnte auch auf Basis der Patienten, die keine Heilung erreicht haben, nachgewiesen werden (siehe Abbildung 21 bis Abbildung 23). Eine Behandlung mit Fidaxomicin senkte im Vergleich zu einer Behandlung mit Vancomycin das Risiko der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf um 55 % (relativ) bzw. 34 % (absolut) keine Heilung am Ende der Behandlung + 30 Tage zu erreichen (RR = 0,45 (95 %-KI [0,26; 0,76]), $p = 0,003$; ARR = -0,34 (95 %-KI [-0,55; -0,13]), $p = 0,002$).

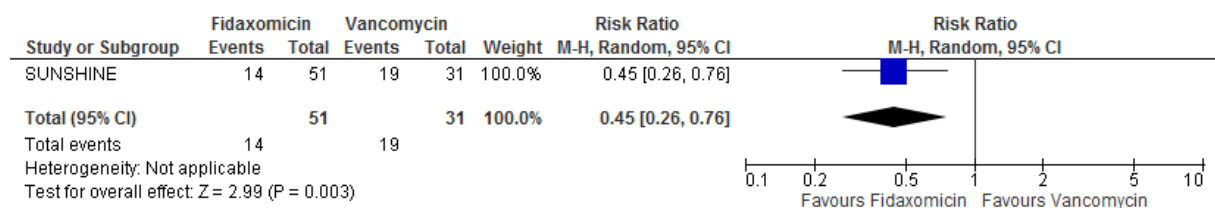


Abbildung 21: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des RR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

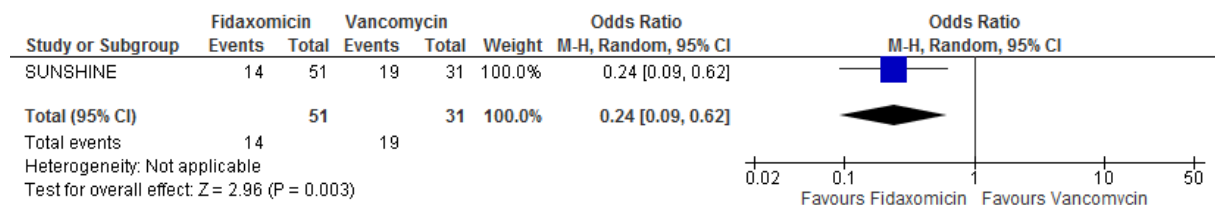


Abbildung 22: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis des OR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

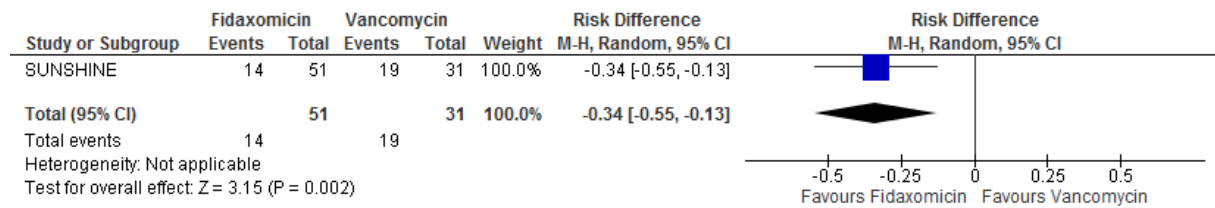


Abbildung 23: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Globale Heilung“ auf Basis der ARR – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als *Forest-Plot*) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Der Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ wurde definiert als die Zeit (erfasst in Stunden, Aufrundung nach ≥ 30 Minuten) von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum Sistieren der Diarrhö, welche in Abhängigkeit des Alters unterschiedlich definiert war. • Patienten < 2 Jahre: ○ eine Diarrhö galt zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö, und zwar am Tag vor den ersten zwei aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö, als sistiert und musste bis zum Ende der Behandlungsphase andauern. • Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre: ○ eine Diarrhö galt zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhlganges, und zwar am Tag vor den ersten zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit weniger als drei ungeformten Stuhlgängen, als sistiert, und musste bis zum Ende der Behandlungsphase andauern. Das Sistieren der Diarrhö wurde vom Prüfarzt über tägliche Befragungen der Patienten/Eltern oder Erziehungsberechtigten während der Behandlungsphase erhoben. Im Rahmen der Befragung wurde ein standardisierter Fragebogen herangezogen, der folgende Informationen sammelte: Anzahl, Tag und Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö oder eines ungeformten Stuhlganges seit dem letzten Kontakt. Die Patienten/Eltern oder Erziehungsberechtigten erhielten vorab ein Merkblatt mit Instruktionen, wie und welche Informationen jeweils erfasst werden sollten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: • Patienten, die die 10-tägige Behandlungsphase vollendeten, aber zum Ende der Behandlungsphase kein Sistieren der Diarrhö aufwiesen, wurden am Tag 10 (240 Stunden) zensiert. • Patienten, die die 10-tägige Behandlungsphase nicht beendeten und kein Sistieren der Diarrhö bis zum Tag des Abbruchs der Studienmedikation zeigten, wurden am Tag des Behandlungsabbruchs oder am Tag der Einnahme der letzten Dosis (was zuerst eintrat; Tage wurden in Stunden umgerechnet) zensiert. Für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. Die nachfolgende Analyse umfasst die Behandlungsphase.
Abkürzungen: ITT: <i>Intention to Treat</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin
	n/N ^a (%)	Median (Stunden) [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median (Stunden) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^b
Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö – gesamte Studienpopulation					
SUNSHINE	74/100 (74,0)	73,5 [30,0; 137,0]	32/48 (66,7)	100,0 [46,0; 168,0]	0,79 [0,52; 1,20] p = 0,2622
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Die HR, das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht					

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin
	n/N ^a (%)	Median (Stunden) [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median (Stunden) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf					
SUNSHINE	34/49 (69,4)	97,0 [39,0; 148,0]	11/17 (64,7)	100,0 [27,0; n. e.]	0,79 [0,39; 1,60] p = 0,5081
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Die HR, das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin
	n/N ^a (%)	Median (Stunden) [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median (Stunden) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf					
SUNSHINE	40/51 (78,4)	42,0 [23,0; 143,0]	21/31 (67,7)	102,0 [45,0; 172,0]	0,71 [0,41; 1,21] p = 0,2087
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Die HR, das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht					

Gesamte Studienpopulation:

Die mediane Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö war in der Fidaxomicin-Behandlungsgruppe kürzer als in der Vergleichsgruppe (73,5 Stunden [Fidaxomicin] vs. 100,0 Stunden [Vancomycin]). Aus diesem numerischen Vorteil ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,79 (95 %-KI [0,52; 1,20]), p = 0,2622).

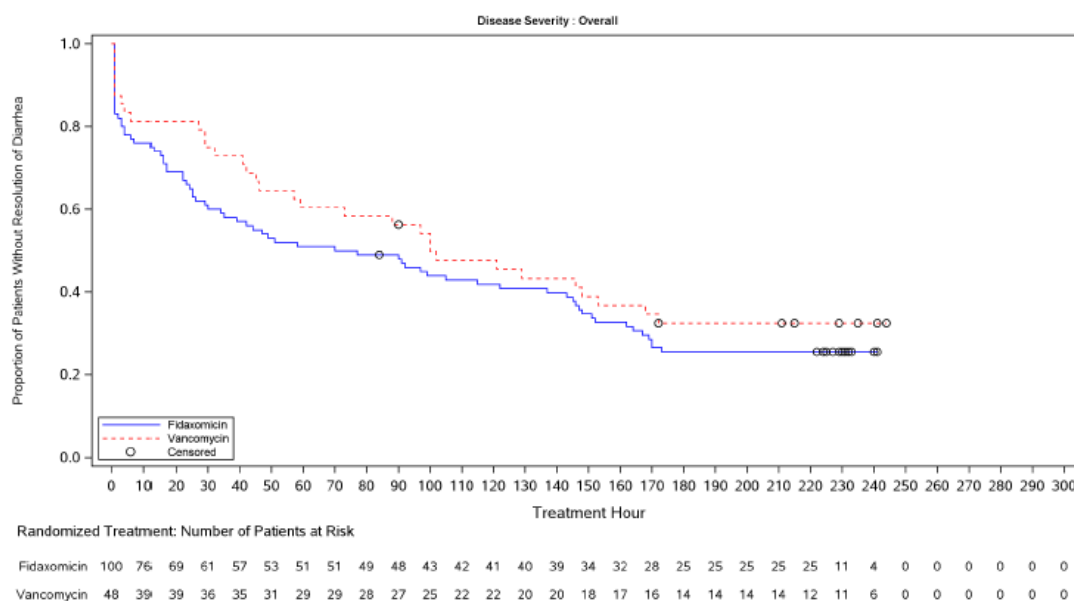


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – gesamte Studienpopulation

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Die mediane Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö bei Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (97,0 Stunden [Fidaxomicin] vs. 100,0 Stunden [Vancomycin]). Insgesamt konnte daher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (HR: 0,79 (95 %-KI [0,39; 1,60]), $p = 0,5081$).

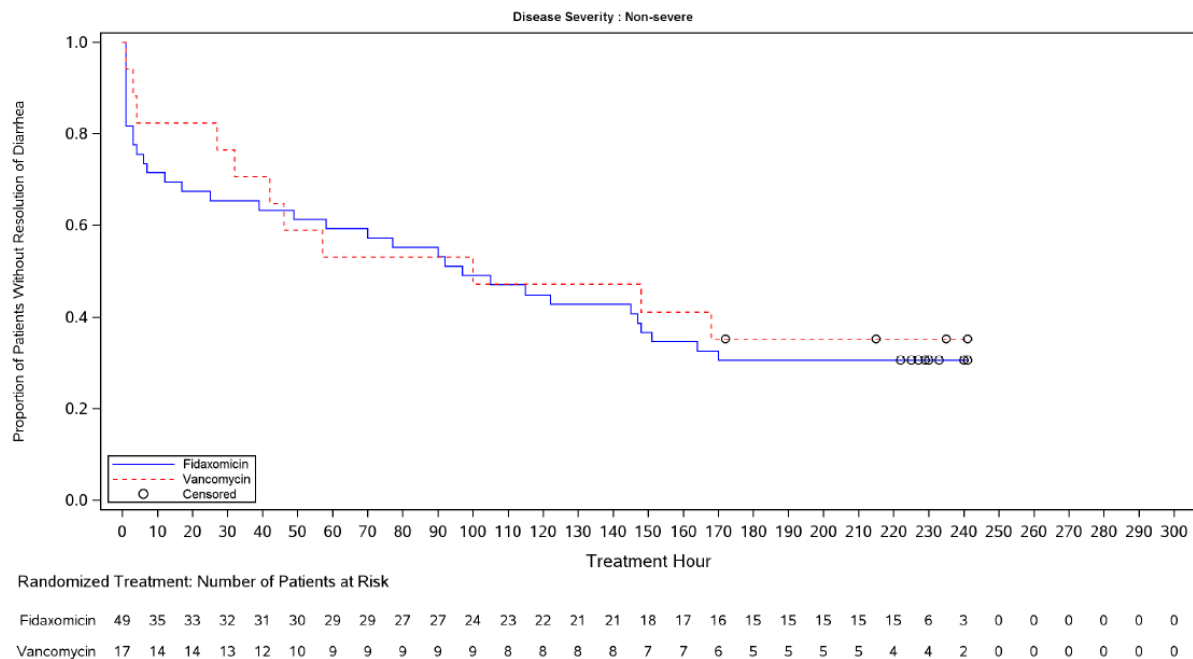


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Die mediane Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö war in der Fidaxomicin-Behandlungsgruppe bei Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf mit 42,0 Stunden mehr als doppelt so kurz wie in der Vergleichsgruppe (102,0 Stunden). Die vorliegende Auswertung ergab trotz numerischen Vorteils zugunsten von Fidaxomicin mit einer HR von 0,71 (95 %-KI [0,41; 1,21], $p = 0,2087$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

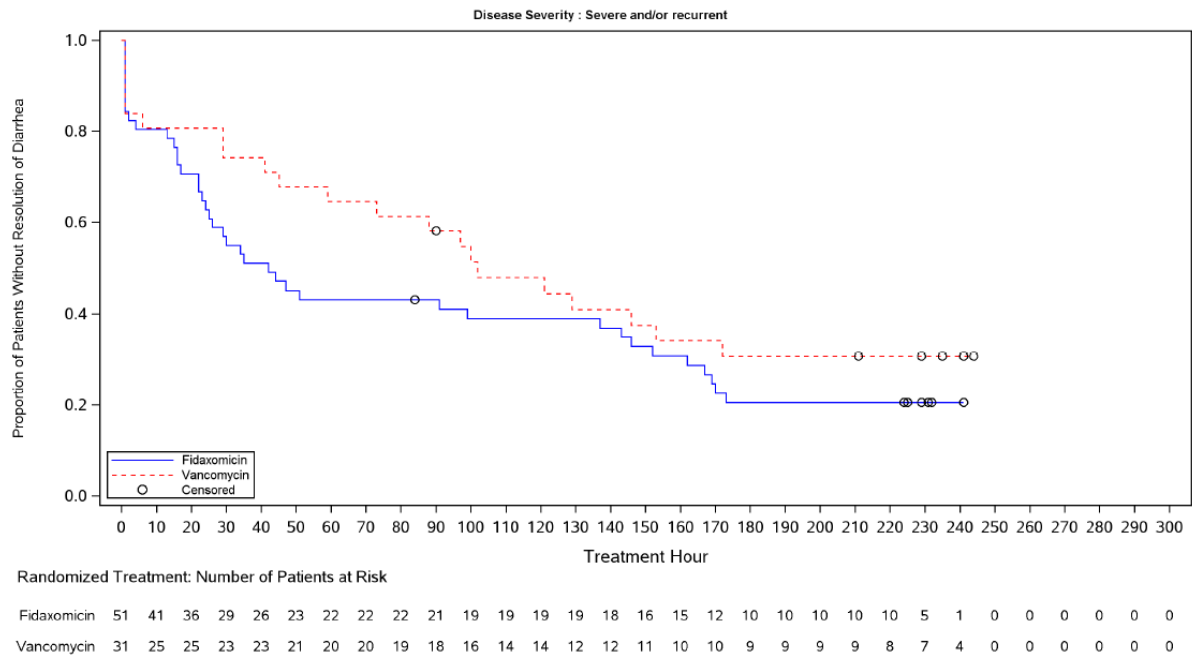


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“ – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Rekurrenz der CDAD“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Der Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ wurde definiert als die Notwendigkeit einer erneuten CDAD Behandlung nach CCR bei Behandlungsende + 2 Tage. Hinsichtlich des Alters sind folgende Definitionen zu unterscheiden: • Patienten < 2 Jahre: ○ Das Wiederauftreten einer wässrigen Diarrhö in einem Ausmaß, welches größer war als das am letzten Tag der Studienmedikation vermerkte, mit einem positiven direkten oder indirekten Nachweis für das Vorhandensein einer toxischen <i>C. difficile</i> im Stuhl, welcher nach Meinung des Prüfarztes, eine erneute CDAD-Behandlung notwendig machte. • Patienten ≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre: ○ Das Wiederauftreten einer Diarrhö in einem Ausmaß (gemessen anhand der Häufigkeit an ungeformten Stuhlgängen), welches größer war als das am letzten Tag der Studienmedikation vermerkte, mit einem positiven direkten oder indirekten Nachweis für das Vorhandensein einer toxischen <i>C. difficile</i> im Stuhl, welcher nach Meinung des Prüfarztes, eine erneute CDAD-Behandlung notwendig machte. Die detaillierte Definition einer CCR findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1. Zur Beurteilung einer Rekurrenz der CDAD wurden die Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten wöchentlich (EOT + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage) nach Bestätigung des klinischen Ansprechens bis zum Auftreten einer Rekurrenz oder der Visite zu Studienende (EOT + 30 Tage) kontaktiert, je nachdem was zuerst eintrat. Sofern eine ungeplante Visite in Anspruch genommen wurde, musste eine mögliche Rekurrenz der Erkrankung beurteilt werden. Die Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten wurden angewiesen im Falle einer Rekurrenz das Datum zu erfassen. Die Beurteilung der Rekurrenz erfolgte durch den Prüfarzt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. In der Auswertung wurden ausschließlich diejenigen Patienten berücksichtigt, welche zum Zeitpunkt EOT + 2 Tage ein CCR aufwiesen. Die nachfolgenden Analysen umfassen die Bewertungszeitpunkte EOT + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage. Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); CDAD: <i>Clostridioides difficile</i>-assoziierte Diarrhö; EOT: Behandlungsende (<i>End of treatment</i>); ITT: <i>Intention to Treat</i>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rekurrenz der CDAD – gesamte Studienpopulation							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	76	4 (5,3)	31	7 (22,6)	0,23 [0,07; 0,74] p = 0,0135	0,19 [0,05; 0,71] p = 0,0133	-17,32 % [-32,87 %; -1,77 %] p = 0,0129
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	76	6 (7,9)	31	8 (25,8)	0,30 [0,12; 0,80] p = 0,0161	0,24 [0,08; 0,78] p = 0,0170	-18,56 % [-35,56 %; -1,56 %] p = 0,0228
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	76	9 (11,8)	31	9 (29,0)	0,42 [0,18; 0,95] p = 0,0383	0,34 [0,12; 0,96] p = 0,0417	-16,87 % [-34,50 %; 0,76 %] p = 0,0482
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	76	9 (11,8)	31	9 (29,0)	0,42 [0,18; 0,95] p = 0,0383	0,34 [0,12; 0,96] p = 0,0417	-16,87 % [-34,50 %; 0,76 %] p = 0,0482
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die Odds Ratio, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a)
 Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rekurrenz der CDAD – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	35	2 (5,7)	13	3 (23,1)	0,25 [0,05; 1,32] p = 0,1018	0,20 [0,03; 1,38] p = 0,1033	-17,36 % [-41,52 %; 6,80 %] p = 0,1147
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	35	2 (5,7)	13	3 (23,1)	0,24 [0,04; 1,24] p = 0,0883	0,19 [0,03; 1,30] p = 0,0901	-19,12 % [-44,86 %; 6,63 %] p = 0,1029
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	35	4 (11,4)	13	3 (23,1)	0,51 [0,13; 1,97] p = 0,3293	0,44 [0,08; 2,34] p = 0,3381	-11,31 % [-36,65 %; 14,02 %] p = 0,3769
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	35	4 (11,4)	13	3 (23,1)	0,51 [0,13; 1,97] p = 0,3293	0,44 [0,08; 2,34] p = 0,3381	-11,31 % [-36,65 %; 14,02 %] p = 0,3769
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b)
 Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rekurrenz der CDAD – Patientenpopulation b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 9 Tage							
SUNSHINE	41	2 (4,9)	18	4 (22,2)	0,22 [0,04; 1,09] p = 0,0640	0,18 [0,03; 1,09] p = 0,0620	-17,34 % [-37,65 %; 2,96 %] p = 0,0639
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 16 Tage							
SUNSHINE	41	4 (9,8)	18	5 (27,8)	0,36 [0,11; 1,18] p = 0,0928	0,29 [0,07; 1,24] p = 0,0955	-17,78 % [-40,46 %; 4,91 %] p = 0,1189
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 23 Tage							
SUNSHINE	41	5 (12,2)	18	6 (33,3)	0,38 [0,13; 1,07] p = 0,0667	0,29 [0,07; 1,11] p = 0,0702	-20,83 % [-44,90 %; 3,24 %] p = 0,0786
Zeitpunkt: Visite bei Behandlungsende + 30 Tage							
SUNSHINE	41	5 (12,2)	18	6 (33,3)	0,38 [0,13; 1,07] p = 0,0667	0,29 [0,07; 1,11] p = 0,0702	-20,83 % [-44,90 %; 3,24 %] p = 0,0786
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation

Hinsichtlich des Auftretens einer Rekurrenz einer CDAD zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten auf Basis der gesamten Studienpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin. Eine Behandlung mit Fidaxomicin senkte das Risiko für das Auftreten einer Rekurrenz zum letzten Erhebungszeitpunkt (Behandlungsende + 30 Tage) um 58 % (relativ) bzw. ca. 17 % (absolut) gegenüber einer Behandlung mit Vancomycin (RR = 0,42 (95 %-KI [0,18; 0,95]), $p = 0,0383$; ARR = -16,87 % (95 %-KI [-34,50 %; 0,76 %]), $p = 0,0482$).

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Innerhalb der Patientenpopulation mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf lag der Anteil an Patienten mit einer Rekurrenz im Fidaxomicin-Behandlungsarm zu jedem Auswertungszeitpunkt unter dem des Vancomycin-Behandlungsarms. Diese numerischen Vorteile ergaben jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Auch in der Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf kam es unter der Behandlung mit Fidaxomicin zu einem geringeren Auftreten einer Rekurrenz. Die Unterschiede je Auswertungszeitpunkt waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Der Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ war definiert als die Zeit in Tagen vom bestätigten klinischen Ansprechen bis zum Auftreten einer Rekurrenz, welche wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5 definiert war. Die detaillierte Definition einer CCR findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1. Zur Beurteilung einer Rekurrenz der CDAD wurden die Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten wöchentlich (EOT + 9, + 16, + 23 und + 30 Tage) nach CCR bis zum Auftreten einer Rekurrenz oder der Visite zu Studienende (EOT + 30 Tage) kontaktiert, je nachdem was zuerst eintrat. Sofern eine ungeplante Visite in Anspruch genommen wurde, musste eine mögliche Rekurrenz der Erkrankung beurteilt werden. Die Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten wurden angewiesen im Falle einer Rekurrenz das Datum zu erfassen. Die Beurteilung der Rekurrenz erfolgte durch den Prüfarzt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: • Patienten mit einem CCR + 2 Tage, die die Nachbeobachtungsperiode abgeschlossen haben und keine Rekurrenz aufwiesen, wurden zum Ende der Behandlung + 30 Tage zensiert. • Patienten mit einem CCR + 2 Tage, die die Nachbeobachtungsperiode nicht abgeschlossen haben, während der Periode abgebrochen haben und keine Rekurrenz aufwiesen, wurden am Tag des Studienabbruches zensiert. Für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der ITT-Population. In der Auswertung wurden ausschließlich diejenigen Patienten berücksichtigt, welche zum Zeitpunkt EOT + 2 Tage ein CCR aufwiesen.
Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides difficile</i> assoziierte Diarrhö; ITT: <i>Intention to Treat</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	n/N ^a (%)	Median (Tagen) [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median (Tagen) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^b
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD – gesamte Studienpopulation					
SUNSHINE	9/76 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/31 (29,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,15; 0,98] p = 0,0456
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Die HR, das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht					

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	n/N ^a (%)	Median (Tagen) [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median (Tagen) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^b
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf					
SUNSHINE	4/35 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/13 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,10; 2,12] p = 0,3161
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Die HR, das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	n/N ^a (%)	Median (Tagen) [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median (Tagen) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^b
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf					
SUNSHINE	5/41 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/18 (33,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,10; 1,08] p = 0,0677
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Die HR, das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem stratifizierten (Alter bei Randomisierung) semi-parametrischen Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einzigem Prädiktor). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht					

Gesamte Studienpopulation:

Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer Rekurrenz war in beiden Behandlungsgruppen zum Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht. Die vorliegende Auswertung mit einer HR von 0,38 (95 %-KI [0,15; 0,98], p = 0,0456) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Fidaxomicin. Somit wiesen die Patienten in der Fidaxomicin-Behandlungsgruppe ein um 62 % reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Rekurrenz auf.

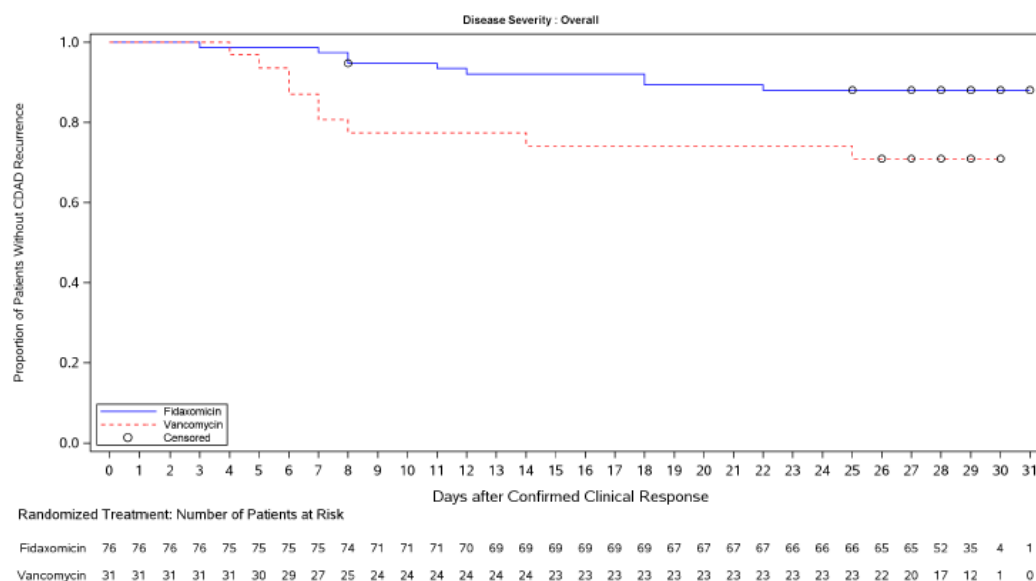


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – gesamte Studienpopulation

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In keinem der beiden Behandlungsarme wurde für Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf die Zeit bis zum Auftreten einer Rekurrenz erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR = 0,45 (95 %-KI [0,10; 2,12]), $p = 0,3161$).

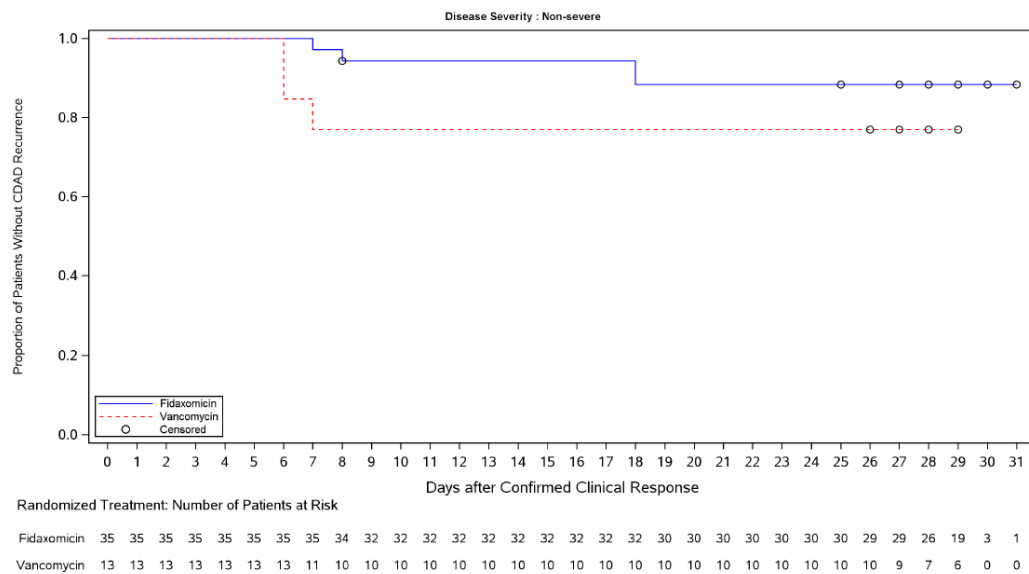


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf wurde in keinem der beiden Behandlungsarme die mediane Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD erreicht. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR = 0,33 (95 %-KI [0,10; 1,08]), $p = 0,0677$).

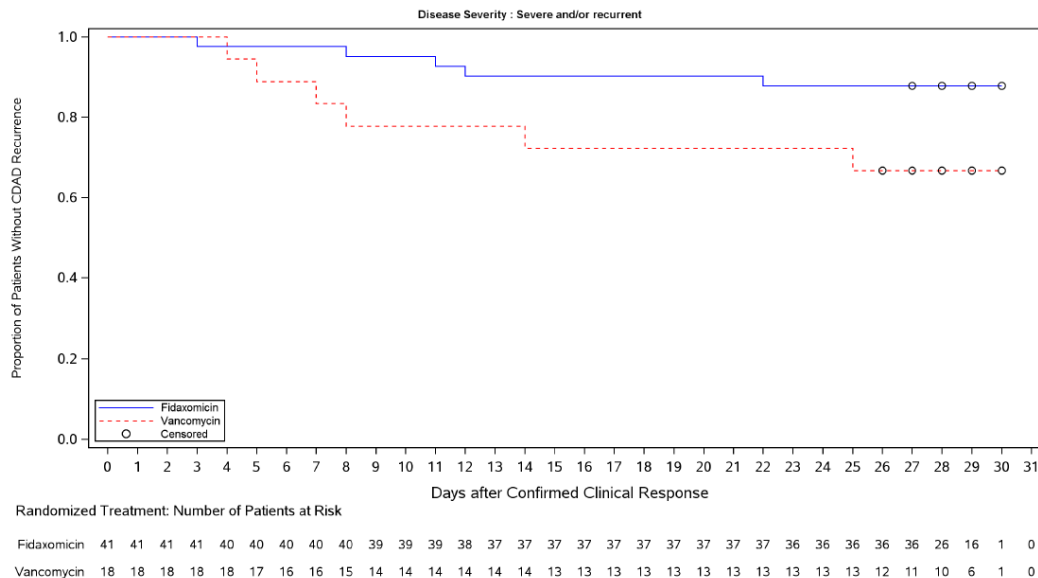


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Ein UE war definiert als jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten oder einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich auffälliger Laborwerte), Symptom oder jede Erkrankung sein, die temporär mit der Anwendung eines medizinischen (zu untersuchenden) Produkts in Verbindung gebracht wird, unabhängig davon, ob das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang steht oder nicht. Identifizierte Auffälligkeiten während der medizinischen Untersuchung (z. B. Laborparameter, EKG-Daten, etc.) wurden nur als UE definiert, wenn eines der Kriterien erfüllt war: • Induzierte klinische Symptome oder Anzeichen • Notwendigkeit einer aktiven Behandlung • Notwendigkeit der Unterbrechung oder des Abbruchs der Studienmedikation • Die Auffälligkeit oder der zu untersuchende Wert war nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant. Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie erhoben wurden, wurden mittels <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA Version 17.0) kodiert. Ein unter der Behandlung auftretendes UE (<i>treatment emergent adverse event</i>) war definiert als ein UE, welches nach Einnahme der ersten Studienmedikation auftrat oder bereits vor Behandlung existierte, sich jedoch nachfolgend verschlechterte. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Eine Beurteilung der unerwünschten Ereignisse fand bei <i>Screening</i>, täglich an Tag 1 bis Tag 10, bei der Visite zu EOT, EOT +2, EOT +9, EOT +16, EOT +23, EOT +30 und bei möglicher ungeplanter Visite statt. Patienten, welche an EOT + 2 Tage kein CCR zeigten, wurden erst bei der EOT + 30 Tage zur Beurteilung der UE kontaktiert. In Abhängigkeit der Hospitalisierung bzw. für spezifische Visiten wurde eine telefonische Befragung bezüglich der unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit. Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Visite bei Behandlungsende (<i>End of treatment visit</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	98	72 (73,5)	44	33 (75,0)	0,98 [0,80; 1,21] p = 0,8459	0,92 [0,41; 2,09] p = 0,8476	-1,53 % [-17,03 %; 13,96 %] p > 0,9999
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a)
Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	48	32 (66,7)	16	12 (75,0)	0,89 [0,63; 1,26] p = 0,5052	0,67 [0,19; 2,40] p = 0,5350	-8,33 % [-33,39 %; 16,73] p = 0,7566
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b)
Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	50	40 (80,0)	28	21 (75,0)	1,07 [0,83; 1,38] p = 0,6196	1,33 [0,44; 4,01] p = 0,6085	5,00 % [-14,50 %; 24,50] p = 0,7756

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Gesamte Studienpopulation:

Insgesamt trat bei 73,5 % (72/98) der Patienten unter der Therapie mit Fidaxomicin im Vergleich zu 75,0 % (33/44) der Patienten unter der Behandlung mit Vancomycin ein UE auf. Jeder der drei Effektschätzer (RR, OR und ARR) zeigte bei vergleichbarer Inzidenz an UE zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin auf.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Innerhalb der Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf konnte eine geringfügig niedrigere Ereignisrate an unerwünschten Ereignissen im Fidaxomicin-Arm (66,7 % vs. 75,0 %) beobachtet werden. Der numerische Vorteil zugunsten von Fidaxomicin war nicht statistisch signifikant.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

In Bezug auf die Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Population b) konnte ein höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen im Fidaxomicin-Arm (80,0 % vs. 75,0 %) festgestellt werden. Jedoch war auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Definition der allgemeinen UE kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 entnommen werden. Neben der generellen Auswertung der unerwünschten Ereignisse wurde zusätzlich die Auswertung von unerwünschten Ereignissen gemäß Schweregrad vollzogen. Als nicht schwer wurden Ereignisse klassifiziert, die den nachfolgenden beiden Kategorien zugehörten: • mild: keine Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten, • moderat: Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Eine Beurteilung der nicht schweren UE fand bei <i>Screening</i>, täglich an Tag 1 bis Tag 10, bei der Visite zu EOT, EOT +2, EOT +9, EOT +16, EOT +23, EOT +30 und bei möglicher ungeplanter Visite statt. Patienten, welche an EOT + 2 Tage kein CCR zeigten, wurden erst bei der EOT + 30 Tage zur Beurteilung der UE kontaktiert. In Abhängigkeit der Hospitalisierung bzw. für spezifische Visiten wurde eine telefonische Befragung bezüglich der unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); EOT: Visite bei Behandlungsende (<i>End of treatment visit</i>)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	98	69 (70,4)	44	32 (72,7)	0,97 [0,78; 1,21] p = 0,7746	0,89 [0,40; 1,97] p = 0,7780	-2,32 % [-18,28 %; 13,64 %] p = 0,8432
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	48	30 (62,5)	16	12 (75,0)	0,83 [0,58; 1,19] p = 0,3180	0,56 [0,16; 1,99] p = 0,3657	-12,50 % [-37,75 %; 12,75 %] p = 0,5445

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	50	39 (78,0)	28	20 (71,4)	1,09 [0,83; 1,44] p = 0,5330	1,42 [0,49; 4,09] p = 0,5176	6,57 % [-13,72 %; 26,86 %] p = 0,5867

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Gesamte Studienpopulation:

Nicht schwere UE traten im Verlauf der Studie bei 70,4 % (69/98) der Patienten in der Fidaxomicin-Gruppe und bei 72,7 % (32/44) der Patienten in der Vancomycin-Gruppe auf. Der Unterschied war auf Basis aller Effektschätzer nicht statistisch signifikant.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In der Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf ereigneten sich bei insgesamt 62,5 % (30/48) der Patienten unter Fidaxomicin und bei 75,0 % (12/16) der mit Vancomycin-behandelten Patienten nicht schwere UE. Das geringere Risiko (RR = 0,83) unter Fidaxomicin ein nicht schweres UE zu erlangen, war nicht statistisch signifikant.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Analog zu den unerwünschten Ereignissen war auch das Auftreten von nicht schweren unerwünschten Ereignissen in der Population b) der Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf unter Fidaxomicin erhöht (78,0 % vs. 71,4 %). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.3 Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Definition der allgemeinen UE kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 entnommen werden. Neben der generellen Auswertung der unerwünschten Ereignisse wurde zusätzlich die Auswertung von unerwünschten Ereignissen gemäß Schweregrad vollzogen. Als schwer wurden Ereignisse klassifiziert, die der nachfolgenden Kategorie zugehörten: • schwer: Unfähigkeit den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Eine Beurteilung der schweren unerwünschten Ereignisse fand bei <i>Screening</i>, täglich an Tag 1 bis Tag 10, bei der Visite zu EOT, EOT +2, EOT +9, EOT +16, EOT +23, EOT +30 und bei möglicher ungeplanter Visite statt. Patienten, welche an EOT + 2 Tage kein CCR zeigten, wurden erst bei der EOT + 30 Tage zur Beurteilung der UE kontaktiert. In Abhängigkeit der Hospitalisierung bzw. für spezifische Visiten wurde eine telefonische Befragung bezüglich der unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); EOT: Visite bei Behandlungsende (<i>End of treatment visit</i>)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	98	16 (16,3)	44	7 (15,9)	1,03 [0,45; 2,32] p = 0,9503	1,03 [0,39; 2,72] p = 0,9502	0,42 % [-12,63 %; 13,47 %] p > 0,9999
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	48	9 (18,8)	16	3 (18,8)	1,00 [0,31; 3,25] p > 0,9999	1,00 [0,23; 4,26] p > 0,9999	0,00 % [-22,08 %; 22,08 %] p > 0,9999

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	50	7 (14,0)	28	4 (14,3)	0,98 [0,31; 3,06] p = 0,9722	0,98 [0,26; 3,68] p = 0,9723	-0,29 % [-16,43 %; 15,85 %] p > 0,9999

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Gesamte Studienpopulation:

In der SUNSHINE-Studie traten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Ereignisraten an schweren UE auf (16,3 % [Fidaxomicin] vs. 15,9 % [Vancomycin]). Der Unterschied war auf Basis aller Effektschätzer nicht statistisch signifikant.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In der Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf konnte bei jeweils 18,8 % der Patienten unter Fidaxomicin bzw. Vancomycin ein schweres UE beobachtet werden. Keiner der Effektschätzer wies eine statistische Signifikanz auf.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Auch in der Population b) der Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf war das Auftreten von schweren UE in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (14,0 % [Fidaxomicin] vs. 14,3 % [Vancomycin]). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Definition der allgemeinen UE kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 entnommen werden. Ein UE wurde als schwerwiegend betrachtet, sofern dies aus Sicht des Prüfarztes oder Sponsors in einem der folgenden Ergebnisse resultierte: • tödlich verlief, • lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des unerwünschten Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht war, mit Ausnahme von Ereignissen, welche, wären sie in einer schwereren Form aufgetreten oder unbehandelt geblieben, möglicherweise zum Tod geführt hätten, • eine bleibende oder substanzielle Behinderung/Untauglichkeit nach sich zog (beispielsweise eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten), • zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsdefekt führte. • die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog. • ein wichtiges medizinisches Ereignis war. Wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht zwingend unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zum Tode oder Hospitalisierung führten, aber nach adäquatem medizinischem Ermessen möglicherweise den Patienten gefährdeten oder möglicherweise einer Intervention bedurften, um einen der oben beschriebenen Fälle zu vermeiden, wurden ebenfalls als SUE betrachtet. Beispiele solcher Ereignisse waren intensivmedizinische Behandlungen als Notfall im Krankenhaus oder zu Hause aufgrund allergischer Bronchospasmen, Blutkrankheiten oder Muskelkrämpfe, welche keine Hospitalisierung erforderten, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit bzw. eines Medikamentenmissbrauchs Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Eine Beurteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse fand bei <i>Screening</i>, täglich an Tag 1 bis Tag 10, bei der Visite zu EOT, EOT +2, EOT +9, EOT +16, EOT +23, EOT +30 und bei möglicher ungeplanter Visite statt. Patienten, welche an EOT + 2 Tage kein CCR zeigten, wurden erst bei der EOT + 30 Tage zur Beurteilung der UE kontaktiert. In Abhängigkeit der Hospitalisierung bzw. für spezifische Visiten wurde eine telefonische Befragung bezüglich der unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); EOT: Visite bei Behandlungsende (<i>End of treatment visit</i>); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	98	24 (24,5)	44	12 (27,3)	0,90 [0,50; 1,63] p = 0,7228	0,86 [0,39; 1,94] p = 0,7246	-2,78 % [-18,46 %; 12,89 %] p = 0,8350
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	48	9 (18,8)	16	4 (25,0)	0,75 [0,27; 2,11] p = 0,5852	0,69 [0,18; 2,65] p = 0,5917	-6,25 % [-30,17 %; 17,67 %] p = 0,7212

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	50	15 (30,0)	28	8 (28,6)	1,05 [0,51; 2,16] p = 0,8947	1,07 [0,39; 2,97] p = 0,8944	1,43 % [-19,58 %; 22,44 %] p > 0,9999

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die *Odds Ratio*, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet.

c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

Gesamte Studienpopulation:

Hinsichtlich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ist auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation erkennbar, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht (RR = 0,90 (95 %-KI [0,50; 1,63], $p = 0,7228$). Ein vergleichbar großer Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen (24,5 % [Fidaxomicin] vs. 27,3 % [Vancomycin]) erlitt mindestens ein SUE.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Das Auftreten von SUE in der Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf war im Fidaxomicin-Arm (18,8 %; 9/48) etwas geringer als im Vancomycin-Arm (25,0 %; 4/16). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR: 0,75 (95 %-KI [0,27; 2,11]), $p = 0,5852$).

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Auch in der Population b) der Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf war das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (30,0 % [Fidaxomicin] vs. 28,6 % [Vancomycin]). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.5 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Definition der allgemeinen UE kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 entnommen werden. Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erforderlich war. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Eine Beurteilung des Abbruchs der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen fand bei <i>Screening</i>, täglich an Tag 1 bis Tag 10, bei der Visite zu EOT, EOT +2, EOT +9, EOT +16, EOT +23, EOT +30 und bei möglicher ungeplanter Visite statt. Patienten, welche an EOT + 2 Tage kein CCR zeigten, wurden erst bei der EOT + 30 Tage zur Beurteilung der UE kontaktiert. In Abhängigkeit der Hospitalisierung bzw. für spezifische Visiten wurde eine telefonische Befragung bezüglich der unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.
Abkürzungen: CCR: Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed clinical response</i>); EOT: Visite bei Behandlungsende (<i>End of treatment visit</i>); UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse – gesamte Studienpopulation							
SUNSHINE	98	1 (1,0)	44	1 (2,3)	0,45 [0,03; 7,02] p = 0,5680	0,44 [0,03; 7,25] p = 0,5684	-1,25 % [-6,08 %; 3,58 %] p = 0,5252
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	48	0 (0,0)	16	1 (6,3)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
SUNSHINE	50	1 (2,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Insgesamt brach in der SUNSHINE-Studie nur jeweils ein Patient in jeder Behandlungsgruppe die Behandlung aufgrund eines UE ab. Während der Patient im Fidaxomicin-Behandlungsarm einen schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf aufwies, konnte der Patient im Vancomycin-Arm der Population mit einem milden Krankheitsverlauf zugeordnet werden. Keiner der Vergleiche war folglich statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Definition der allgemeinen UE sowie die Erhebungszeitpunkte können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 entnommen werden. Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren im Studienbericht <i>a priori</i> definiert und wurden wie folgt operationalisiert: • Überempfindlichkeit - o alle <i>Preferred Terms (PTs)</i> des <i>Standardised MedDRA Queries (SMQ)</i> „<i>Hypersensitivity</i>“ (narrow) • Gastrointestinale Blutung - o alle PTs des SMQ „<i>Gastrointestinal haemorrhage sub-SMQ</i>“ (narrow) • Hämatologische UE – Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl - o Ereignisse werden anhand eines medizinischen Reviews identifiziert • Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden (<i>Drug induces liver injury [DILI]</i>) - o Moderat: Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3*des oberen Grenzwertes (<i>upper limit of normal [ULN]</i>) oder Gesamtbilirubin > 2*ULN - o Schwer: ALT oder AST > 3* ULN und Gesamtbilirubin > 2*ULN - o Darüber hinaus wurden die Patienten betrachtet als hätten sie eine schwere hepatische Auffälligkeit, wenn jegliches nachfolgende Kriterium zutraf: ▪ ALT oder AST > 8*ULN ▪ ALT oder AST > 5*ULN für mehr als 2 Wochen ▪ ALT oder AST > 3*ULN und <i>International Normalized Ratio (INR)</i> > 1,5 (sofern eine INR-Testung durchgeführt wurde bzw. möglich war) ▪ ALT oder AST > 3*ULN mit gleichzeitigem Auftreten einer Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Schmerzempfindlichkeit im rechten Oberquadranten, Fieber, Ausschlag und / oder Eosinophilie (> 5 %) • QT-Intervall Verlängerung - o alle PTs des SMQ „<i>Torsade de pointes/QT prolongation</i>“ (broad) • Renale UE – Laborauffälligkeiten - o alle PTs des SMQ „<i>Acute renal failure</i>“ (broad) Zusätzlich erfolgt eine differenzierte Darstellung anhand des Schweregrades (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend). Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Auswertung für die gesamte Studienpopulation sowie differenziert für die Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf bzw. Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CCR: bestätigtes klinisches Ansprechen; DILI: *Drug induces liver injury*; EOT: Visite bei Behandlungsende (*End of treatment visit*); INR: *International Normalized Ratio*; PT: *Preferred Term*; SMQ: *Standardised MedDRA Queries*; UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	9 (9,2)	44	4 (9,1)	1,01 [0,33; 3,10] p = 0,9859	1,01 [0,29; 3,48] p = 0,9859	0,09 % [-10,15 %; 10,33 %] p > 0,9999
Anteil nicht schwer	98	8 (8,2)	44	4 (9,1)	0,90 [0,29; 2,83] p = 0,8540	0,89 [0,25; 3,12] p = 0,8543	-0,93 % [-11,00 %; 9,15 %] p > 0,9999
Anteil schwer	98	1 (1,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Gesamt	48	2 (4,2)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	48	2 (4,2)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer-wiegend	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Gesamt	50	7 (14,0)	28	4 (14,3)	0,98 [0,31; 3,06] p = 0,9722	0,98 [0,26; 3,68] p = 0,9723	-0,29 % [-16,43 %; 15,85 %] p > 0,9999
Anteil nicht schwer	50	6 (12,0)	28	4 (14,3)	0,84 [0,26; 2,73] p = 0,7717	0,82 [0,21; 3,19] p = 0,7723	-2,29 % [-18,07 %; 13,50 %] p = 0,7400
Anteil schwer	50	1 (2,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Der Anteil an Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion (Fidaxomicin: 9,2 % [9/98 Patienten] vs. Vancomycin: 9,1 % [4/44 Patienten]) war vergleichbar in den beiden Studienarmen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR: $p = 0,9859$; OR: $p = 0,9859$; ARR: $p > 0,9999$).

Nahezu alle Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung. Lediglich ein Ereignis im Fidaxomicin-Behandlungsarm wurde als schwer klassifiziert. Folglich ergaben sich auch in den differenzierten Auswertungen nach Schweregrad keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In der Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf konnte lediglich bei zwei Patienten im Fidaxomicin-Arm eine Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Beide Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Von den in der Gesamtpopulation aufgetretenen neun (Fidaxomicin) bzw. vier (Vancomycin) Überempfindlichkeitsreaktionen, entfallen sieben (Fidaxomicin) bzw. vier (Vancomycin) auf die Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf. Analog der Gesamtpopulation war ein Ereignis in der Fidaxomicin-Behandlungsgruppe von schwerer Ausprägung. Keiner der durchgeführten Vergleiche zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	1 (1,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	98	1 (1,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Gesamt	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Gesamt	50	1 (2,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	50	1 (2,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer-wiegend	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Auf Basis aller Studienteilnehmer trat lediglich ein Ereignis einer gastrointestinalen Blutung auf. Die gastrointestinale Blutung des Patienten in der Fidaxomicin-Behandlungsgruppe wurde als nicht schwer klassifiziert. Insgesamt kann kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die durchgeführten Vergleiche beobachtet werden.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In der Population mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf sind keine Ereignisse einer gastrointestinalen Blutung in einem der beiden Studienarme aufgetreten.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Die in der Gesamtpopulation aufgetretene gastrointestinale Blutung kann der Patientenpopulation mit schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf zugeordnet werden. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl) – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	12 (12,2)	44	4 (9,1)	1,35 [0,46; 3,94] p = 0,5869	1,40 [0,42; 4,60] p = 0,5839	3,15 % [-7,54 %; 13,84 %] p = 0,7759
Anteil nicht schwer	98	10 (10,2)	44	3 (6,8)	1,50 [0,43; 5,17] p = 0,5240	1,55 [0,41; 5,95] p = 0,5204	3,39 % [-6,17 %; 12,95 %] p = 0,7545
Anteil schwer	98	5 (5,1)	44	1 (2,3)	2,24 [0,27; 18,65] p = 0,4541	2,31 [0,26; 20,39] p = 0,4506	2,83 % [-3,37 %; 9,02 %] p = 0,6660
Anteil schwerwiegend	98	7 (7,1)	44	1 (2,3)	3,14 [0,40; 24,78] p = 0,2771	3,31 [0,39; 27,74] p = 0,2702	4,87 % [-1,87 %; 11,61 %] p = 0,4350
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl) – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Gesamt	48	6 (12,5)	16	1 (6,3)	2,00 [0,26; 15,38] p = 0,5054	2,14 [0,24; 19,29] p = 0,4967	6,25 % [-8,86 %; 21,36 %] p = 0,6692
Anteil nicht schwer	48	4 (8,3)	16	1 (6,3)	1,33 [0,16; 11,07] p = 0,7900	1,36 [0,14; 13,18] p = 0,7887	2,08 % [-12,12 %; 16,29 %] p > 0,9999
Anteil schwer	48	4 (8,3)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische unerwünschte Ereignisse (Abnahme der weißen Blutkörperchen, Neutrophilen- und Lymphozyten Anzahl) – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Gesamt	50	6 (12,0)	28	3 (10,7)	1,12 [0,30; 4,14] p = 0,8650	1,14 [0,26; 4,94] p = 0,8647	1,29 % [-13,29 %; 15,86 %] p > 0,9999
Anteil nicht schwer	50	6 (12,0)	28	2 (7,1)	1,68 [0,36; 7,77] p = 0,5069	1,77 [0,33; 9,44] p = 0,5022	4,86 % [-8,26 %; 17,98 %] p = 0,7040
Anteil schwer	50	1 (2,0)	28	1 (3,6)	0,56 [0,04; 8,61] p = 0,6675	0,55 [0,03; 9,16] p = 0,6778	-1,57 % [-9,46 %; 6,32 %] p > 0,9999
Anteil schwerwiegend	50	5 (10,0)	28	1 (3,6)	2,80 [0,34; 22,79] p = 0,3358	3,00 [0,33; 27,06] p = 0,3276	6,43 % [-4,36 %; 17,22 %] p = 0,4111
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Bei der gesamten Studienpopulation traten hämatologische UE unter Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin geringfügig häufiger auf. Dies war ebenso in den differenzierten Betrachtungen nach Schweregrad zu beobachten. In keiner der durchgeführten Auswertungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Ein hämatologisches UE trat im Fidaxomicin-Arm (12,5 %) prozentual doppelt so häufig auf wie im Vergleichsarm (6,3 %). Allerdings ergab sich weder für die Gesamtanzahl an aufgetretenen Ereignissen noch für die differenzierte Betrachtung nach Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf war der Anteil an hämatologisch unerwünschten Ereignissen in etwa vergleichbar (Fidaxomicin: 12,0 % vs. Vancomycin: 10,7 %). Innerhalb der Auswertungen nach Schweregrad variiert die Höhe des Anteils je Behandlungsarm. Insgesamt konnte in keinem der Vergleiche ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	5 (5,1)	44	1 (2,3)	2,24 [0,27; 18,65] p = 0,4541	2,31 [0,26; 20,39] p = 0,4506	2,83 % [-3,37 %; 9,02 %] p = 0,6660
Anteil nicht schwer	98	5 (5,1)	44	1 (2,3)	2,24 [0,27; 18,65] p = 0,4541	2,31 [0,26; 20,39] p = 0,4506	2,83 % [-3,37 %; 9,02 %] p = 0,6660
Anteil schwer	98	1 (2,1)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Gesamt	48	1 (2,1)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	48	1 (2,1)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	48	1 (2,1)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer-wiegend	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Gesamt	50	4 (8,0)	28	1 (3,6)	2,24 [0,26; 19,08] p = 0,4605	2,35 [0,25; 22,10] p = 0,4556	4,43 % [-5,76 %; 14,62 %] p = 0,6491
Anteil nicht schwer	50	4 (8,0)	28	1 (3,6)	2,24 [0,26; 19,08] p = 0,4605	2,35 [0,25; 22,10] p = 0,4556	4,43 % [-5,76 %; 14,62 %] p = 0,6491
Anteil schwer	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Leberbezogene Laborauffälligkeiten traten unter der Behandlung mit Fidaxomicin (5/98 Patienten) geringfügig häufiger auf als unter der Behandlung mit Vancomycin (1/44 Patienten). Mit Ausnahme von einem Ereignis waren alle von nicht schwerer Ausprägung. Keiner der durchgeführten Vergleiche zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In der Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf trat insgesamt nur ein Ereignis einer leberbezogenen Laborauffälligkeit im Fidaxomicin-Behandlungsarm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Im Rahmen der Patientenpopulation mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf war der Anteil an leberbezogenen Laborauffälligkeiten mit 8,0 % (4/50 Patienten) im Fidaxomicin-Arm fast doppelt so hoch wie im Vancomycin-Arm (3,6 %; 1/28 Patienten). Alle Ereignisse waren gemäß Klassifikation nicht schwer. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Gesamt	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer-wiegend	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Gesamt	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer-wiegend	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Es sind keine Ereignisse einer QT-Intervall Verlängerung aufgetreten.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Es sind keine Ereignisse einer QT-Intervall Verlängerung aufgetreten.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Es sind keine Ereignisse einer QT-Intervall Verlängerung aufgetreten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	5 (5,1)	44	1 (2,3)	2,24 [0,27; 18,65] p = 0,4541	2,31 [0,26; 20,39] p = 0,4506	2,83 % [-3,37 %; 9,02 %] p = 0,6660
Anteil nicht schwer	98	5 (5,1)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	98	0 (0,0)	44	1 (2,3)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	98	0 (0,0)	44	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Gesamt	48	2 (4,2)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil nicht schwer	48	2 (4,2)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer-wiegend	48	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Gesamt	50	3 (6,0)	28	1 (3,6)	1,68 [0,18; 15,40] p = 0,6462	1,72 [0,17; 17,40] p = 0,6445	2,43 % [-7,09 %; 11,95 %] p > 0,9999
Anteil nicht schwer	50	3 (6,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwer	50	0 (0,0)	28	1 (3,6)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil schwerwiegend	50	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko							

Gesamte Studienpopulation:

Ein renales UE – Laborauffälligkeit trat im Fidaxomicin-Arm (5,1 %) prozentual doppelt so häufig auf wie im Vergleichsarm (2,3 %). Allerdings ergab sich weder für die Gesamtanzahl an aufgetretenen Ereignissen noch für die differenzierte Betrachtung nach Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

In der Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf traten insgesamt nur zwei Ereignisse eines renalen UE – Laborauffälligkeit auf. Diese können beide dem Fidaxomicin-Behandlungsarm zugeordnet werden. Insgesamt ergab sich in keiner der Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Auch im Rahmen der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf ergab sich auf Basis der geringen Ereignisraten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.7 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“

Studie	Operationalisierung
SUNSHINE	Die Definition der allgemeinen UE sowie die Erhebungszeitpunkte können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 entnommen werden. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)“ wurden nach MedDRA 17.0 kodiert und wie folgt selektiert: • UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind; • Schwere UE und SUE Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind; • zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten und einen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen. UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind: • gesamte Studienpopulation: - o Abdominale Schmerzen • Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf - o keine • Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf - o keine Schwere UE und SUE Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind: • gesamte Studienpopulation: - o keine • Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf - o keine • Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf - o keine Berücksichtigt wurde die Behandlungsphase inklusive der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.
Abkürzungen: PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUNSHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der SUNSHINE-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ wurde anhand der Safety-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten von UE je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ wurde daher für die jeweilige Patientenpopulation insgesamt als niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) – Abdominale Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) – Abdominale Schmerzen – gesamte Studienpopulation							
Gesamt	98	5 (5,1)	44	9 (20,5)	0,25 [0,09; 0,70] p = 0,0085	0,21 [0,07; 0,67] p = 0,0082	-15,35 % [-28,04 %; -2,66 %] p = 0,0114
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die Odds Ratio, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines stratifizierten (Alter bei Randomisierung) binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der Safety-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class							

Gesamte Studienpopulation:

Innerhalb der Studienpopulation wiesen 5,1 % (5/98) der Patienten im Fidaxomicin-Behandlungsarm und 20,5 % (9/44) der Patienten im Vancomycin-Arm abdominale Schmerzen auf. Demzufolge senkte eine Behandlung mit Fidaxomicin das Risiko abdominale Schmerzen zu erleiden absolut um -15,35 % (95 %-KI [-28,04 %; -2,66 %], $p = 0,0114$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Fidaxomicin.

Abbruchgründe der Studienmedikation aufgrund von UE

Tabelle 4-116: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“

SOC PT	Fidaxomicin (N = 98) n (%)	Vancomycin (N = 44) n (%)
Gastrointestinale Erkrankung (SOC)	1 (1,0)	1 (2,3)
Kolitis (PT)	1 (1,0)	0 (0,0)
Erbrechen (PT)	0 (0,0)	1 (2,3)

Jeweils ein Patient aus jedem Behandlungsarm hat die Medikation aufgrund einer gastrointestinalen Erkrankung abgebrochen. Wie dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5 entnommen werden kann, trat die Kolitis in der Fidaxomicin-Behandlungsgruppe mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf auf sowie der Abbruch aufgrund von Erbrechen im Vancomycin-Behandlungsarm in der Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁴

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese *a priori* geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder *posthoc* durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -117 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt SUNSHINE-Studie	Alter	Geschlecht	Region	Schweregrad ^a	Darreichungs- form
Gesamtmortalität					
Todesfälle	○	○	○	○	— ^b
Morbidität					
Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)	○	○	○	○	○
Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)	○	○	○	○	○
Globale Heilung	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö	○	○	○	○	○
Rekurrenz der CDAD	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD	○	○	○	○	○
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)	○	○	○	○	○
●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Posthoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: lediglich für die gesamte Studienpopulation möglich b: Die Subgruppe wurde nachträglich nicht für die Todesfälle berechnet, da lediglich drei Todesfälle während der SUNSHINE-Studie aufgetreten sind Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-118 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-118: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten SUNSHINE-Studie für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen – gesamte Studienpopulation

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Schweregrad ^c	Region ^d	Darreichungsform ^e
Endpunkte					
Mortalität					
Todesfälle (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Morbidität					
Bestätigtes klinisches Ansprechen (Dichotome Analyse)	RR: 0,0557 OR: 0,0326	RR: 0,2033 OR: 0,1969	RR: 0,1094 OR: 0,1120	RR: 0,7731 OR: 0,8661	RR: 0,1653 OR: 0,1507
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+9 (Dichotome Analyse)	RR: 0,98 ^f OR: 0,74 ^f	RR: 0,0712 OR: 0,0708	RR: 0,9914 OR: 0,9300	RR: 0,18 ^f OR: 0,07 ^f	RR: 0,56 ^f OR: 0,33 ^f
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+16 (Dichotome Analyse)	RR: 0,9563 OR: 0,9946	RR: 0,0441 OR: 0,0420	RR: 0,9759 OR: 0,7268	RR: 0,3063 OR: 0,1237	RR: 0,8983 OR: 0,5768
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+23 (Dichotome Analyse)	RR: 0,8885 OR: 0,9344	RR: 0,0620 OR: 0,0453	RR: 0,5770 OR: 0,6861	RR: 0,3486 OR: 0,1621	RR: 0,6066 OR: 0,6746
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+30 (Dichotome Analyse)	RR: 0,8885 OR: 0,9344	RR: 0,0620 OR: 0,0453	RR: 0,5770 OR: 0,6861	RR: 0,3486 OR: 0,1621	RR: 0,6066 OR: 0,6746
Globale Heilung – EOT+9 (Dichotome Analyse)	RR: 0,0822 OR: 0,0271	RR: 0,0301 OR: 0,0198	RR: 0,1522 OR: 0,1071	RR: 0,1739 OR: 0,0770	RR: 0,1699 OR: 0,1005
Globale Heilung – EOT+16 (Dichotome Analyse)	RR: 0,1276 OR: 0,0662	RR: 0,0132 OR: 0,0065	RR: 0,1436 OR: 0,1367	RR: 0,2880 OR: 0,2039	RR: 0,2097 OR: 0,1303
Globale Heilung – EOT+23 (Dichotome Analyse)	RR: 0,0910 OR: 0,0643	RR: 0,0195 OR: 0,0102	RR: 0,0796 OR: 0,0761	RR: 0,3307 OR: 0,2350	RR: 0,1607 OR: 0,1259
Globale Heilung – EOT+30 (Dichotome Analyse)	RR: 0,0910 OR: 0,0643	RR: 0,0195 OR: 0,0102	RR: 0,0796 OR: 0,0761	RR: 0,3307 OR: 0,2350	RR: 0,1607 OR: 0,1259
Zeit bis zur Beendigung der Diarrhö (Time-to-event Analyse)	0,2315	0,1729	0,7060	0,7583	0,9187

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Schweregrad ^c	Region ^d	Darreichungsform ^e
Endpunkte					
Rekurrenz der CDAD – EOT+9 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Rekurrenz der CDAD – EOT+16 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	RR: 0,10 ^f OR: 0,10 ^f	RR: 0,54 ^f OR: 0,57 ^f
Rekurrenz der CDAD – EOT+23 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	RR: 0,73 ^f OR: 0,69 ^f	RR: 0,13 ^f OR: 0,15 ^f	RR: 0,75 ^f OR: 0,70 ^f
Rekurrenz der CDAD – EOT+30 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	RR: 0,73 ^f OR: 0,69 ^f	RR: 0,13 ^f OR: 0,15 ^f	RR: 0,75 ^f OR: 0,70 ^f
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD (Time-to-event Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,7043 OR: 0,6767	RR: 0,1872 OR: 0,1925	RR: 0,4061 OR: 0,4212	RR: 0,2134 OR: 0,2720	RR: 0,5346 OR: 0,5437
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 0,6599 OR: 0,6153	RR: 0,1466 OR: 0,1468	RR: 0,2414 OR: 0,2673	RR: 0,2407 OR: 0,3555	RR: 0,4889 OR: 0,5146
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 0,41 ^f OR: 0,40 ^f	RR: 0,36 ^f OR: 0,35 ^f	RR: 0,9807 OR: 0,9813	RR: 0,9832 OR: 0,9829	RR: 0,20 ^f OR: 0,20 ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,20 ^e OR: 0,15 ^e	RR: 0,4576 OR: 0,4585	RR: 0,6009 OR: 0,6118	RR: 0,4577 OR: 0,4685	RR: 0,9893 OR: 0,9928
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Hämatologische UE (gesamt)	n. a.	RR: 0,57 ^e OR: 0,56 ^e	n. a.	n. a.	RR: 0,74 ^f OR: 0,74 ^f

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Schweregrad ^c	Region ^d	Darreichungsform ^e
Endpunkte					
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Hämatologische UE (Anteil nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Leberbezogene Auffälligkeiten (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) – Abdominale Schmerzen	RR: 0,58 ^f OR: 0,55 ^f	RR: 0,83 ^f OR: 0,72 ^f	RR: 0,83 ^f OR: 0,86 ^f	RR: 0,88 ^f OR: 0,95 ^f	RR: 0,56 ^f OR: 0,46 ^f
Der Interaktionstest für die dichotome Datenanalyse ist für das RR und die OR angegeben sowie für die HR im Falle von <i>Time-to-Event</i> Analysen a: Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Schweregrad (milder Krankheitsverlauf vs. schwerer und / oder rekurrenter Krankheitsverlauf) d: Region (Europa vs. Nordamerika) e: Darreichungsform (Filmdröge/Kapsel vs. Suspension/Lösung) f: nachträgliche Berechnung mittels RevMan Version 5.3 n. a.: nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Methodenpapier 5.0 nicht betrachtet) Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö; EOT: Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>); n. a.: Nicht anwendbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-119: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten SUNSHINE-Studie für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Darreichungsform ^d
Endpunkte				
Mortalität				
Todesfälle (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Morbidität				
Bestätigtes klinisches Ansprechen (Dichotome Analyse)	RR: 0,32 ^e OR: 0,40 ^e	RR: 0,03^e OR: 0,04^e	RR: 0,41 ^e OR: 0,26 ^e	RR: 0,4397 OR: 0,3572
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+9 (Dichotome Analyse)	RR: 0,47 ^e OR: 0,41 ^e	RR: 0,17 ^e OR: 0,10 ^e	RR: 0,30 ^e OR: 0,12 ^e	RR: 0,19 ^e OR: 0,19 ^e
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+16 (Dichotome Analyse)	RR: 0,64 ^e OR: 0,46 ^e	RR: 0,29 ^e OR: 0,11 ^e	RR: 0,38 ^e OR: 0,31 ^e	RR: 0,28 ^e OR: 0,22 ^e
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+23 (Dichotome Analyse)	RR: 0,48 ^e OR: 0,28 ^e	RR: 0,1731 OR: 0,0865	RR: 0,34 ^e OR: 0,21 ^e	RR: 0,2410 OR: 0,1908
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+30 (Dichotome Analyse)	RR: 0,48 ^e OR: 0,28 ^e	RR: 0,1731 OR: 0,0865	RR: 0,34 ^e OR: 0,21 ^e	RR: 0,2410 OR: 0,1908
Globale Heilung – EOT+9 (Dichotome Analyse)	RR: 0,31 ^e OR: 0,22 ^e	RR: 0,0112 OR: 0,0072	RR: 0,22 ^e OR: 0,09 ^e	RR: 0,1237 OR: 0,0781
Globale Heilung – EOT+16 (Dichotome Analyse)	RR: 0,29 ^e OR: 0,17 ^e	RR: 0,0079 OR: 0,0050	RR: 0,25 ^e OR: 0,12 ^e	RR: 0,1077 OR: 0,0625
Globale Heilung – EOT+23 (Dichotome Analyse)	RR: 0,28 ^e OR: 0,20 ^e	RR: 0,0074 OR: 0,0055	RR: 0,25 ^e OR: 0,13 ^e	RR: 0,1301 OR: 0,0811
Globale Heilung – EOT+30 (Dichotome Analyse)	RR: 0,28 ^e OR: 0,20 ^e	RR: 0,0074 OR: 0,0055	RR: 0,25 ^e OR: 0,13 ^e	RR: 0,1301 OR: 0,0811
Zeit bis zur Beendigung der Diarrhö (Time-to-event Analyse)	n. b.	0,5146	0,6395	0,9006
Rekurrenz der CDAD – EOT+9 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Rekurrenz der CDAD – EOT+16 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Rekurrenz der CDAD – EOT+23 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Darreichungsform ^d
Endpunkte				
Rekurrenz der CDAD – EOT+30 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD (Time-to-event Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,47 ^e OR: 0,24 ^e	RR: 0,9061 OR: 0,9237	RR: 0,65 ^e OR: 0,71 ^e	RR: 0,7582 OR: 0,8967
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 0,62 ^e OR: 0,42 ^e	RR: 0,6156 OR: 0,7058	RR: 0,49 ^e OR: 0,61 ^e	RR: 0,5438 OR: 0,7666
Schwere unerwünschte Ereignisse	n. a.	n. a.	n. a.	RR: 0,46 ^e OR: 0,47 ^e
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n. a.	n. a.	n. a.	RR: 0,92 ^e OR: 0,90 ^e
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Hämatologische UE (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Leberbezogene Auffälligkeiten (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Darreichungsform ^d
Endpunkte Der Interaktionstest für die dichotome Datenanalyse ist für das RR und die OR angegeben sowie für die HR im Falle von <i>Time-to-Event</i> Analysen a: Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Region (Europa vs. Nordamerika) d: Darreichungsform (Filmdröge/Kapsel vs. Suspension/Lösung) e: nachträgliche Berechnung mittels RevMan Version 5.3 n. a.: nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Methodenpapier 5.0 nicht betrachtet) Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö; EOT: Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>); n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse				

Tabelle 4-120: Fidaxomicin vs. Vancomycin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten SUNSHINE-Studie für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Darreichungsform ^d
Endpunkte				
Mortalität				
Todesfälle (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Morbidität				
Bestätigtes klinisches Ansprechen (Dichotome Analyse)	RR: 0,16 ^e OR: 0,13 ^e	RR: 0,7124 OR: 0,6893	RR: 0,3333 OR: 0,4048	RR: 0,1980 OR: 0,1515
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+9 (Dichotome Analyse)	RR: 0,67 ^e OR: 0,95 ^e	RR: 0,2227 OR: 0,4977	RR: 0,38 ^e OR: 0,24 ^e	n. b.
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+16 (Dichotome Analyse)	RR: 0,35 ^e OR: 0,41 ^e	RR: 0,1435 OR: 0,2576	RR: 0,6867 OR: 0,4296	RR: 0,28 ^e OR: 0,50 ^e
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+23 (Dichotome Analyse)	RR: 0,46 ^e OR: 0,54 ^e	RR: 0,1973 OR: 0,2920	RR: 0,8730 OR: 0,4435	RR: 0,5888 OR: 0,5836
Anhaltendes klinisches Ansprechen – EOT+30 (Dichotome Analyse)	RR: 0,46 ^e OR: 0,54 ^e	RR: 0,1973 OR: 0,2920	RR: 0,8730 OR: 0,4435	RR: 0,5888 OR: 0,5836
Globale Heilung – EOT+9 (Dichotome Analyse)	RR: 0,28 ^e OR: 0,30 ^e	RR: 0,3306 OR: 0,4176	RR: 0,7882 OR: 0,5438	RR: 0,6386 OR: 0,2710
Globale Heilung – EOT+16 (Dichotome Analyse)	RR: 0,1693 OR: 0,2289	RR: 0,1880 OR: 0,2445	RR: 0,9406 OR: 0,8863	RR: 0,8101 OR: 0,4647
Globale Heilung – EOT+23 (Dichotome Analyse)	RR: 0,49 ^e OR: 0,63 ^e	RR: 0,2386 OR: 0,2685	RR: 0,8244 OR: 0,9016	RR: 0,5528 OR: 0,4271
Globale Heilung – EOT+30 (Dichotome Analyse)	RR: 0,49 ^e OR: 0,63 ^e	RR: 0,2386 OR: 0,2685	RR: 0,8244 OR: 0,9016	RR: 0,5528 OR: 0,4271
Zeit bis zur Beendigung der Diarrhö (Time-to-event Analyse)	0,5974	0,2443	0,3420	0,8563
Rekurrenz der CDAD – EOT+9 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Rekurrenz der CDAD – EOT+16 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Rekurrenz der CDAD – EOT+23 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Darreichungsform ^d
Endpunkte				
Rekurrenz der CDAD – EOT+30 (Dichotome Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD (Time-to-event Analyse)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,22 ^e OR: 0,21 ^e	RR: 0,0972 OR: 0,1202	RR: 0,1953 OR: 0,1016	RR: 0,6257 OR: 0,5525
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 0,34 ^e OR: 0,31 ^e	RR: 0,0346 OR: 0,0465	RR: 0,4123 OR: 0,2712	RR: 0,7150 OR: 0,5978
Schwere unerwünschte Ereignisse	n. a.	RR: 0,54 ^e OR: 0,53 ^e	n. a.	n. a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,77 ^e OR: 0,74 ^e	RR: 0,82 ^e OR: 0,82 ^e	RR: 0,2221 OR: 0,2037	RR: 0,94 ^e OR: 0,94 ^e
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Überempfindlichkeit (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Hämatologische UE (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Leberbezogene Auffälligkeiten (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse – Renale unerwünschte Ereignisse – Laborauffälligkeiten (gesamt, nicht schwer, schwer und schwerwiegend)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Subgruppen	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Darreichungsform ^d
Endpunkte				
Der Interaktionstest für die dichotome Datenanalyse ist für das Relative Risiko und die OR angegeben sowie für die HR im Falle von <i>Time-to-Event</i> Analysen a: Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Region (Europa vs. Nordamerika) d: Darreichungsform (Filmdröge/Kapsel vs. Suspension/Lösung) e: Nachträgliche Berechnung mittels RevMan Version 5.3 n. a.: nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Methodenpapier 5.0 nicht betrachtet) Abkürzungen: CDAD: <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö; EOT: Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>); n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse				

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Alle Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte wurden *a posteriori* anhand verschiedener Effektmodifikatoren beurteilt. Diese umfassten die Subgruppen „Alter (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)“, „Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)“, „Schweregrad (Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf vs. Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf)“, „Region (Europa vs. Nordamerika)“ und „Darreichungsform (Filmtablette/Kapsel vs. Suspension/Lösung)“. Eine Berechnung der Subgruppe „Schweregrad“ war für die beiden Teilpopulationen nicht durchführbar und erforderlich.

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale wird im Detail in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert.

A priori wurden weitere Subanalysen hinsichtlich verschiedener Endpunkte („Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“, „Globale Heilung“, „Zeit bis zur Beendigung der Diarrhö“, „Rekurrenz der CDAD“ und „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“) für die Studienpopulation, jedoch nicht für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen untersucht. Sie sind vollständig in Abschnitt 4.2.5.5 für die Studienpopulation aufgelistet. Auch wenn diese nicht den vom G-BA definierten Populationen gemäß ZVT-Bestimmung entsprechen und keine Subgruppenanalysen im eigentlichen Sinne darstellen, werden diese im Anhang 4-G ergänzend aufgeführt.

Zuerst wurden die Interaktions-p-Werte für die post-hoc Subgruppenanalysen in einer tabellarischen Übersicht (Tabelle 4-118 bis Tabelle 4-120) ausgewiesen und bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ gemäß aktuellem Methodenpapier 5.0 die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen im Detail dargestellt (Tabelle 4-122 bis Tabelle 4-128).

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da nur eine Studie in diesem Indikationsgebiet vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

Die Tabelle 4-121 zeigt die Ergebnisse für alle Endpunkte, bei denen ein Beleg für eine Interaktion sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag. Gleichzeitig wird auf den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt (EOT + 30 Tage) eingeschränkt. Im Folgenden findet eine kurze Zusammenfassung aller aufgetretenen Effektmodifikationen statt.

Schlussfolgerungen aus beobachteten Effektmodifikationen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund der folgenden Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren: [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

- *„Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein muss. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.*
- *Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen: Erfolgte die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal stratifiziert, so könnten sich die Behandlungsgruppen bei kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen in prognostischen Faktoren unterscheiden. In diesem Fall ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede zwischen Subgruppen allein durch diese Imbalance bedingt sein können.*

- *Effektmodifikation durch mehr als ein Subgruppenmerkmal (Wechselwirkung höherer Ordnung): Liegt für einen Endpunkt beispielsweise ein Unterschied sowohl zwischen zwei Altersgruppen als auch zwischen Männern und Frauen vor, so ist zur Interpretation eine Auswertung separat für jede Altersgruppe getrennt für Männer und Frauen nötig (also eine Analyse zu vier Subgruppen). Eine solche Auswertung liegt jedoch selten vor.*
- *[...] keinen Beweischarakter hätten, insbesondere wenn sie nicht a priori geplant wurden. Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, könnten ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden. [...]*

Todesfälle

Für den Endpunkt „Todesfälle“ konnten keine signifikanten Effektmodifikationen für die jeweilige Patientenpopulation beobachtet werden.

Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)

Gesamte Studienpopulation

Auf Basis der gesamten Studienpopulation zeigte sich für das Merkmal „Alter“ eine signifikante Interaktion für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“. Die Effektmodifikation konnte jedoch nur für die OR ($p = 0,0326$) und nicht anhand des RR ($p = 0,0557$) festgestellt werden. Während sich für die Alterskategorie der ≥ 6 -Jährigen bis < 12 -Jährigen ein statistisch signifikanter Nachteil unter Vancomycin ergab, konnte hinsichtlich der übrigen Altersausprägungen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Die Subgruppenanalyse spiegelte mit Ausnahme der ≥ 6 -Jährigen bis < 12 -Jährigen, welche unter Fidaxomicin besser abschnitten, das Ergebnis der Hauptanalyse wider.

Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Innerhalb der Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf zeigte sich für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ eine Effektmodifikation für das Merkmal „Geschlecht“. Für die weiblichen Patienten ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und auch für die Männer ist insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen anzunehmen, da zum Teil auftretende signifikante Effekte sich nicht über alle Effektschätzer hinweg zeigten (RR: $p = 0,02$; OR: $p = 0,12$; ARR: $p = 0,002$).

Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Für die Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)*Gesamte Studienpopulation*

In Bezug auf den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ wurde lediglich eine Effektmodifikation für das Merkmal „Geschlecht“ für die EOT + 16, + 23 und + 30 identifiziert. Während sich die Effektmodifikation zur EOT + 16 auf Basis beider Effektschätzer (RR und OR) zeigte, konnte diese zum Zeitpunkt EOT + 23 und + 30 lediglich bei der OR beobachtet werden. Insgesamt ist zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Nachteil von Vancomycin bei weiblichen Patientinnen zu beobachten, während sich bei den männlichen Patienten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergibt.

Patienten mit mildem behandlungspflichtigen bzw. schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Hinsichtlich des Endpunkts „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ zeigten sich keine signifikanten Interaktionen für die *a posteriori* definierten Subgruppenmerkmale.

Globale Heilung*Gesamte Studienpopulation*

Für die Studienpopulation konnte bei zwei (Alter [EOT + 9 Tage] und Geschlecht) der vier Subgruppenmerkmale eine signifikante Effektmodifikation beobachtet werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Alter“ ergab sich für ≥ 6 -Jährigen bis < 12 -Jährigen ein statistisch signifikanter Nachteil unter Vancomycin. In den übrigen Subgruppenausprägungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Bezug auf das Geschlecht profitierten insbesondere Frauen von einer Behandlung mit Fidaxomicin zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (EOT + 9 bis EOT + 30).

Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf

Eine Effektmodifikation war für die globale Heilung nur für das Merkmal „Geschlecht“ zu beobachten. Da sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Subgruppenausprägungen nicht konsistent über alle Effektschätzer zeigt, ist von keinem Unterschied auszugehen.

Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Für die Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“ ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Rekurrenz

Für die jeweilige Auswertung zur Rekurrenz wurde keine Interaktion für eines der definierten Subgruppenmerkmale beobachtet.

Sicherheit

Innerhalb der zahlreich durchgeführten Subgruppenanalysen zur Sicherheit war nur eine Effektmodifikation bei Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ für nicht schwere unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Weder für männliche Patienten noch für weibliche Patientinnen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der Behandlungsarme.

Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen hinweg über alle betrachteten Patientenpopulationen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 361 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden.

Schränkt man zudem auf diejenigen Effektmodifikationen mit einem statistisch signifikanten Unterschied in einer der Subgruppenausprägungen sowie auf den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt der EOT + 30 Tage ein, liegen sogar insgesamt nur fünf Effektmodifikationen vor:

- Bei zwei der fünf Effektmodifikationen liegt eine Effektmodifikation nur auf Basis eines Effektschätzers vor (CCR – Alter und SCR – Geschlecht; jeweils gesamte Studienpopulation)
- Bei zwei der fünf Subgruppenanalysen ist der statistisch signifikante Unterschied innerhalb der Subgruppenausprägungen nicht konsistent über alle Effektschätzer zu beobachten (CCR/Globale Heilung – Geschlecht; Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf)
- In einer der fünf Subgruppenanalysen profitierten insbesondere die weiblichen Patienten unter Fidaxomicin (Globale Heilung – Geschlecht; gesamte Studienpopulation)

In Bezug auf die Subgruppen zum Schweregrad und der Darreichungsform ergaben sich keine Effektmodifikationen für die jeweilige betrachtete Patientenpopulation.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die gesamte Studienpopulation bzw. nach Schweregrad differenzierten Patientenpopulationen berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen. Darüber hinaus besteht für die wenig beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Da sich jedoch auch insbesondere auf Ebene der gesamten Studienpopulation keine einzige Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrads zeigt, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation als übertragbar auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen nach Schweregrad angesehen. Folglich wird der Zusatznutzen aufgrund fehlender Effektmodifikationen zum Schweregrad auf Basis der gesamten Studienpopulation abgeleitet, für welche die SUNSHINE-Studie primär *gepowert* war.

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion sowie ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag – SUNSHINE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Vancomycin vs. Fidaxomicin Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesamte Studienpopulation			
Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)			
Alter	< 2 Jahre ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre ≥ 12 Jahre	RR = 1,38 [0,94; 2,03], p = 0,0952 OR = 4,85 [0,51; 46,49], p = 0,1713 ARR = 25,00 % [-2,98 %; 52,98 %], p = 0,2103 RR = 1,02 [0,75; 1,40], p = 0,8817 OR = 1,12 [0,25; 5,11], p = 0,8836 ARR = -0,76 % [-26,52 %; 25,01 %], p > 0,9999 RR = 0,52 [0,28; 0,98], p = 0,0415 OR = 0,04 [0,00; 0,46], p = 0,0091 ARR = -46,72 % [-76,37 %; -17,08 %], p = 0,0075 RR = 0,79 [0,44; 1,42], p = 0,4337 OR = 0,44 [0,07; 2,71], p = 0,3791 ARR = -19,44 % [-57,05 %; 18,16 %], p = 0,3962	RR: p = 0,0557 OR: p = 0,0326
Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR) – EOT + 30 Tage			
Geschlecht	Männlich Weiblich	RR = 0,99 [0,78; 1,25], p = 0,9378 OR = 0,94 [0,21; 4,25], p = 0,9372 ARR = -0,79 % [-20,57 %; 18,99 %], p > 0,9999 RR = 0,55 [0,31; 0,97], p = 0,0407 OR = 0,10 [0,02; 0,50], p = 0,0052 ARR = -41,18 % [-71,03 %; -11,32 %], p = 0,0054	RR: p = 0,0620 OR: p = 0,0453

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Vancomycin vs. Fidaxomicin Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Globale Heilung – EOT + 30 Tage			
Geschlecht	Männlich	RR = 0,97 [0,67; 1,41], p = 0,8781 OR = 0,93 [0,37; 2,35], p = 0,8770 ARR = -1,76 % [-24,08 %; 20,57 %], p > 0,9999	RR: p = 0,0195 OR: p = 0,0102
	Weiblich	RR = 0,38 [0,19; 0,76], p = 0,0063 OR = 0,13 [0,04; 0,42], p = 0,0007 ARR = -47,04 % [-70,41 %; -23,67 %], p = 0,0008	
Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf			
Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)			
Geschlecht	Männlich	RR = 1,52 [1,08; 2,15], p = 0,02 OR = 10,42 [0,54; 201,94], p = 0,12 ARR = 0,38 [0,13; 0,62], p = 0,002	RR: p = 0,03 ^a OR: p = 0,04 ^a
	Weiblich	RR = 0,69 [0,37; 1,29], p = 0,25 OR = 0,31 [0,06; 1,61], p = 0,16 ARR = -0,24 [-0,60; 0,12], p = 0,18	
Globale Heilung – EOT + 30 Tage			
Geschlecht	Männlich	RR = 1,91 [1,15; 3,17], p = 0,0126 OR = 8,27 [0,88; 78,01], p = 0,0649 ARR = 41,67 % [11,29 %; 72,04 %], p = 0,0527	RR: p = 0,0074 OR: p = 0,0055
	Weiblich	RR = 0,44 [0,17; 1,13], p = 0,0890 OR = 0,16 [0,03; 0,83], p = 0,0295 ARR = -42,67 % [-77,72 %; -7,61 %], p = 0,0403	
Eine zusammenfassende Darstellung erfolgt lediglich für den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage a: Berechnung mittels RevMan Version 5.3 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CCR: <i>Confirmed clinical response</i> ; EOT: <i>End of treatment</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SCR: <i>Sustained clinical response</i>			

Eine nachfolgende detaillierte Darstellung der Subgruppenanalysen mit einer Effektmodifikation findet sich in Tabelle 4-122 bis Tabelle 4-128.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen „Morbidity“**4.3.1.3.2.1.1.1 Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen“ – Subgruppenanalysen RCT**

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse nach „Alter“ für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Bestätigtes klinisches Ansprechen – gesamte Studienpopulation							
< 2 Jahre	20	13 (65,0)	10	9 (90,0)	1,38 [0,94; 2,03] p = 0,0952	4,85 [0,51; 46,49] p = 0,1713	25,00 % [-2,98 %; 52,98 %] p = 0,2103
≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre	33	25 (75,8)	16	12 (75,0)	1,02 [0,75; 1,40] p = 0,8817	1,12 [0,25; 5,11] p = 0,8836	-0,76 % [-26,52 %; 25,01 %] p > 0,9999
≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre	27	23 (85,2)	13	5 (38,5)	0,52 [0,28; 0,98] p = 0,0415	0,04 [0,00; 0,46] p = 0,0091	-46,72 % [-76,37 %; -17,08 %] p = 0,0075
≥ 12 Jahre	20	15 (75,0)	9	5 (55,6)	0,79 [0,44; 1,42] p = 0,4337	0,44 [0,07; 2,71] p = 0,3791	-19,44 % [-57,05 %; 18,16 %] p = 0,3962
Interaktions-p-Wert					p = 0,0557	p = 0,0326	–
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Bestätigtes klinisches Ansprechen – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
Männlich	24	15 (62,5)	8	8 (100,0)	1,52 [1,08; 2,15] p = 0,02	10,42 [0,54; 201,94] p = 0,12	0,38 [0,13; 0,62] p = 0,002
Weiblich	25	20 (80,0)	9	5 (55,6)	0,69 [0,37; 1,29] p = 0,25	0,31 [0,06; 1,61] p = 0,16	-0,24 [-0,60; 0,12] p = 0,18
Interaktions-p-Wert					p = 0,03	p = 0,04	–
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1.1.2 Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen“ - Subgruppenanalysen RCT

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Anhaltendes klinisches Ansprechen – gesamte Studienpopulation							
EOT + 16							
Männlich	42	36 (85,7)	19	16 (84,2)	0,99 [0,81; 1,20] p = 0,8997	0,89 [0,15; 5,36] p = 0,8978	-1,11 % [-18,35 %; 16,13 %] p > 0,9999
Weiblich	34	32 (94,1)	12	6 (50,0)	0,53 [0,30; 0,94] p = 0,0302	0,06 [0,01; 0,39] p = 0,0029	-44,12 % [-73,49 %; -14,74 %] p = 0,0021
Interaktions-p-Wert					p = 0,0441	p = 0,0420	–
EOT + 23							
Männlich	42	34 (81,0)	19	16 (84,2)	0,99 [0,78; 1,25] p = 0,9378	0,94 [0,21; 4,25] p = 0,9372	-0,79 % [-20,57 %; 18,99 %] p > 0,9999
Weiblich	34	31 (91,2)	12	6 (50,0)	0,55 [0,31; 0,97] p = 0,0407	0,10 [0,02; 0,50] p = 0,0052	-41,18 % [-71,03 %; -11,32 %] p = 0,0054
Interaktions-p-Wert					p = 0,0620	p = 0,0453	–
EOT + 30							
Männlich	42	34 (81,0)	19	16 (84,2)	0,99 [0,78; 1,25] p = 0,9378	0,94 [0,21; 4,25] p = 0,9372	-0,79 % [-20,57 %; 18,99 %] p > 0,9999
Weiblich	34	31 (91,2)	12	6 (50,0)	0,55 [0,31; 0,97] p = 0,0407	0,10 [0,02; 0,50] p = 0,0052	-41,18 % [-71,03 %; -11,32 %] p = 0,0054
Interaktions-p-Wert					p = 0,0620	p = 0,0453	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1.1.3 Endpunkt „Globale Heilung“ - Subgruppenanalysen RCT

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse nach „Alter“ für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Globale Heilung – EOT + 9 Tage – gesamte Studienpopulation							
< 2 Jahre	20	12 (60,0)	10	7 (70,0)	1,17 [0,68; 2,00] p = 0,5765	1,56 [0,31; 7,87] p = 0,5933	10,00 % [-25,60 %; 45,60 %] p = 0,7020
≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre	33	22 (66,7)	16	9 (56,3)	0,84 [0,51; 1,38] p = 0,5011	0,64 [0,19; 2,19] p = 0,4794	-10,42 % [-39,56 %; 18,73 %] p = 0,5374
≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre	27	24 (88,9)	13	4 (30,8)	0,35 [0,15; 0,79] p = 0,0118	0,06 [0,01; 0,30] p = 0,0008	-58,12 % [-85,87 %; -30,37 %] p = 0,0004
≥ 12 Jahre	20	16 (80,0)	9	4 (44,4)	0,56 [0,26; 1,19] p = 0,1309	0,20 [0,04; 1,11] p = 0,0653	-35,56 % [-72,45 %; 1,34 %] p = 0,0880
Interaktions-p-Wert					p = 0,0882	p = 0,0271	–
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesamte Studienpopulation (Dichotome Analyse)

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Globale Heilung – gesamte Studienpopulation							
EOT + 9							
Männlich	59	41 (69,5)	27	17 (63,0)	0,91 [0,65; 1,27] p = 0,5639	0,75 [0,29; 1,94] p = 0,5493	-6,53 % [-28,20 %; 15,15 %] p = 0,6228
Weiblich	41	33 (80,5)	21	7 (33,3)	0,41 [0,22; 0,77] p = 0,0056	0,12 [0,04; 0,40] p = 0,0005	-47,15 % [-70,68 %; -23,62 %] p = 0,0005
Interaktions-p-Wert					p = 0,0301	p = 0,0198	–
EOT + 16							
Männlich	59	38 (64,4)	27	17 (63,0)	0,98 [0,69; 1,38] p = 0,8978	0,94 [0,36; 2,42] p = 0,8970	-1,44 % [-23,38 %; 20,49 %] p > 0,9999
Weiblich	41	32 (78,0)	21	6 (28,6)	0,37 [0,18; 0,73] p = 0,0046	0,11 [0,03; 0,37] p = 0,0004	-49,48 % [-72,58 %; -26,37 %] p = 0,0003
Interaktions-p-Wert					p = 0,0132	p = 0,0065	–
EOT + 23							
Männlich	59	36 (61,0)	27	16 (59,3)	0,97 [0,67; 1,41] p = 0,8781	0,93 [0,37; 2,35] p = 0,8770	-1,76 % [-24,08 %; 20,57 %] p > 0,9999
Weiblich	41	31 (75,6)	21	6 (28,6)	0,38 [0,19; 0,76] p = 0,0063	0,13 [0,04; 0,42] p = 0,0007	-47,04 % [-70,41 %; -23,67 %] p = 0,0008
Interaktions-p-Wert					p = 0,0195	p = 0,0102	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
EOT + 30							
Männlich	59	36 (61,0)	27	16 (59,3)	0,97 [0,67; 1,41] p = 0,8781	0,93 [0,37; 2,35] p = 0,8770	-1,76 % [-24,08 %; 20,57 %] p > 0,9999
Weiblich	41	31 (75,6)	21	6 (28,6)	0,38 [0,19; 0,76] p = 0,0063	0,13 [0,04; 0,42] p = 0,0007	-47,04 % [-70,41 %; -23,67 %] p = 0,0008
Interaktions-p-Wert					p = 0,0195	p = 0,0102	–
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Globale Heilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
Globale Heilung – Population a) Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf							
EOT + 9							
Männlich	24	13 (54,2)	8	7 (87,5)	1,62 [1,03; 2,54] p = 0,0374	5,92 [0,63; 55,85] p = 0,1202	33,33 % [2,96 %; 63,71 %] p = 0,2045
Weiblich	25	20 (80,0)	9	3 (33,3)	0,42 [0,16; 1,07] p = 0,0693	0,13 [0,02; 0,68] p = 0,0163	-46,67 % [-81,23 %; - 12,11 %] p = 0,0328
Interaktions-p-Wert					p = 0,0112	p = 0,0072	–
EOT + 16							
Männlich	24	12 (50,0)	8	7 (87,5)	1,75 [1,08; 2,82] p = 0,0218	7,00 [0,74; 65,94] p = 0,0890	37,50 % [7,08 %; 67,92 %] p = 0,1006
Weiblich	25	20 (80,0)	9	3 (33,3)	0,42 [0,16; 1,07] p = 0,0693	0,13 [0,02; 0,68] p = 0,0163	-46,67 % [-81,23 %; - 12,11 %] p = 0,0328
Interaktions-p-Wert					p = 0,0079	p = 0,0050	–
EOT + 23							
Männlich	24	11 (45,8)	8	7 (87,5)	1,91 [1,15; 3,17] p = 0,0126	8,27 [0,88; 78,01] p = 0,0649	41,67 % [11,29 %; 72,04 %] p = 0,0527
Weiblich	25	19 (76,0)	9	3 (33,3)	0,44 [0,17; 1,13] p = 0,0890	0,16 [0,03; 0,83] p = 0,0295	-42,67 % [-77,72 %; -7,61 %] p = 0,0403
Interaktions-p-Wert					p = 0,0074	p = 0,0055	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	Fidaxomicin		Vancomycin		Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin	Vancomycin vs. Fidaxomicin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR % [95 %-KI]; p-Wert ^c
EOT + 30							
Männlich	24	11 (45,8)	8	7 (87,5)	1,91 [1,15; 3,17] p = 0,0126	8,27 [0,88; 78,01] p = 0,0649	41,67 % [11,29 %; 72,04 %] p = 0,0527
Weiblich	25	19 (76,0)	9	3 (33,3)	0,44 [0,17; 1,13] p = 0,0890	0,16 [0,03; 0,83] p = 0,0295	-42,67 % [-77,72 %; -7,61 %] p = 0,0403
Interaktions-p-Wert					p = 0,0074	p = 0,0055	–
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen „Sicherheit“**4.3.1.3.2.1.2.1 Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ - Subgruppenanalysen RCT**

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin	Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse – Population b) Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf							
Männlich	34	28 (82,4)	17	10 (58,8)	1,40 [0,91; 2,15] p = 0,1225	3,27 [0,88; 12,08] p = 0,0761	23,53 % [-3,15 %; 50,20 %] p = 0,0933
Weiblich	16	11 (68,8)	11	10 (90,9)	0,76 [0,52; 1,11] p = 0,1491	0,22 [0,02; 2,22] p = 0,1992	-22,16 % [-50,52 %; 6,20 %] p = 0,3497
Interaktions-p-Wert					p = 0,0346	p = 0,0465	–
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Punktschätzer für das Relative Risiko und die <i>Odds Ratio</i>, einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls und dem zugehörigen p-Wert, wurden unter Verwendung eines binären logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung als Prädiktionsfaktor abgeleitet. c: Für die Absolute Risikoreduktion werden binomial exakte 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der <i>Safety</i>-Population. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko.							

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

SUNSHINE-Studie

Studienbericht/Analysepläne

1. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridioides difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 16.08.2018. 2018. [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018a]
2. Astellas Pharma Europe B.V. (APEB). STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final Version 3.0: 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridioides difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 20.04.2018. 2018. [Astellas Pharma Europe B.V. (APEB) 2018b]

Studienregistereinträge

3. Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT02218372. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin (Oral Suspension or Tablets) and Vancomycin (Oral Liquid or Capsules) in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) (SUNSHINE) [online]. Stand: 15.02.2019. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218372> [Zugriff: 03.02.2020]. 2019. [Astellas Pharma Europe B.V. 2019]
4. Astellas Pharma Europe B.V. EU Clinical Trials Register: 2013-000508-40. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000508-40 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000. [Astellas Pharma Europe B.V. 0000a]

5. Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2013-000508-40-DE. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000508-40-DE> [Zugriff: 03.02.2020]. 2018. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018]

6. Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: DRKS00008995. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea - SUNSHINE [online]. Stand: 13.01.2020. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008995> [Zugriff: 03.02.2020]. 2020. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020c]

7. Astellas Pharma Europe B.V. PharmNet.Bund: EUCTR2013-000508-40. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/> [Zugriff: 03.02.2020]. 0000. [Astellas Pharma Europe B.V. 0000b]

Post-hoc Datenanalysen

8. Astellas. Post-hoc Analysen: Baseline. Stand: 21.02.2019. 2019. [Astellas 2019b]

9. Astellas. Post-hoc Analysen: Figures. Stand: 21.02.2019. 2019. [Astellas 2019c]

10. Astellas. Post-hoc Analysen: Efficacy. Stand: 03.07.2019. 2019. [Astellas 2019d]

11. Astellas. Post-hoc Analysen: Safety – Part 1. Stand: 21.06.2019. 2019. [Astellas 2019e]

12. Astellas. Post-hoc Analysen: Safety – Part 2. Stand: 27.06.2019. 2019. [Astellas 2019f]

13. Astellas. Post-hoc Analysen: Safety – Part 3. Stand: 09.10.2019. 2019. [Astellas 2019g]

14. Astellas. Post-hoc Analysen: Subgruppe Darreichungsform. Stand: 13.12.2019. 2019. [Astellas 2019h]

15. Astellas. Post-hoc Analysen: ReviewManager Datei. Stand: 19.12.2019. 2019. [Astellas 2019i]

Publikation

16. Wolf, J., Kalocsai, K., Fortuny, C., Lazar, S., Bosis, S. et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clinical Infectious Diseases 2019. [Wolf 2019]

Conference Abstract

17. Wolf, J., Kalocsai, K., Fortuny, C., Lazar, S., Bosis, S. et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in pediatric patients with clostridium difcile infection: Phase III, multicenter, investigator-blind, randomized, parallel group (SUNSHINE) study. Open Forum Infectious Diseases 2018; 5: S763-S764. [Wolf 2018]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Website des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Fidaxomicin gegenüber der ZVT in der Indikation „Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren“ liegt eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie vor. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, Prüfarzt-verblindete Phase-III-Studie, in welcher insgesamt 148 Patienten unter 18 Jahren mit bestätigter CDAD, aufgeteilt im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Fidaxomicin (100 Patienten) und Vancomycin (48 Patienten), untersucht wurden. Patienten zwischen ≥ 6 und < 18 Jahren, die vor Randomisierung nicht in der Lage waren, Tabletten oder Kapseln zu schlucken, konnte Fidaxomicin als Granulat für eine orale Suspension bzw. Vancomycin als Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, entsprechend der Behandlungszuteilung des Studienteilnehmers, verabreicht werden. Während der Behandlungsdauer war jedoch ein Wechsel der Darreichungsform nicht erlaubt und musste bis zum Ende der Studie fortgeführt werden.

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt, bei welcher der Prüfarzt, der Sponsor oder beauftragte Personen, das Studienmanagement-Team sowie das klinische Personal keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation hatten. Die unterschiedliche Art der Verabreichung sowie auch die verschiedenen Dosierungsregime zwischen den beiden Behandlungsarmen ermöglichten keine Durchführung einer doppelblinden Studie. Mitarbeiter des Studienzentrums, des Sponsors oder beauftragte Personen sowie die Patienten und deren Eltern und Erziehungsberechtigten waren deshalb unverblindet. Die Studie ist somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020] Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Prüfarzt-Verblindung) wurde konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie mit „niedrig“ beurteilt, und

es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie in nicht relevantem Ausmaß verzerrt ist.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde trotz des offenen Studiendesigns für alle Endpunkte als insgesamt niedrig eingestuft. Dies liegt darin begründet, dass bei Visite eine Beurteilung durch den verblindeten Prüfarzt durchgeführt wurde oder für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, der jeweilige Endpunkt telefonisch erfragt und von den Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt wurde. Auch bei der telefonischen Evaluation kann nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen.

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020]. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene mit niedrigem Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt werden (**Hinweis**), d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Für die Endpunkte mit einem hohen Verzerrungspotenzial kann insgesamt ein **Hinweis** abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin erfolgte anhand der randomisierten Prüfarzt-verblindeten, aktivkontrollierten Phase-III-Studie (SUNSHINE) mit insgesamt 148 pädiatrischen Patienten (100 Patienten [Fidaxomicin] vs. 48 Patienten [Vancomycin]) mit einer bestätigten *Clostridioides-difficile*-Infektion. Innerhalb der SUNSHINE-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin untersucht. Entsprechend der Festlegung der ZVT des G-BA erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse gegenüber Vancomycin separat für die nachfolgenden Patientenpopulationen:

- Patientenpopulation a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf
 - 49 Patienten im Fidaxomicin-Behandlungsarm vs. 17 Patienten im Vancomycin-Behandlungsarm

- Patientenpopulation b) Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf
 - o 51 Patienten im Fidaxomicin-Behandlungsarm vs. 31 Patienten im Vancomycin-Behandlungsarm

Die ZVT wurde dementsprechend in der Studie und im vorliegenden Dossier vollumfänglich umgesetzt. Weiterhin erfolgte eine Darstellung der gesamten Studienpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zur ZVT Vancomycin. Dabei wurde im Rahmen von Subgruppenanalysen zum Schweregrad (mild bzw. schwer/rekurrent) evaluiert, ob eine Differenzierung der gesamten Zulassungspopulation aufgrund unterschiedlicher Subgruppeneffekte notwendig erscheint. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die SUNSHINE-Studie für die gesamte Studienpopulation *gepowert* war und die Differenzierung in Teilpopulationen – bei der bereits kleinen Größe der Studienpopulation – deutlich erniedrigt.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle dargestellten Endpunkte insgesamt als „niedrig“ bewertet. Diese Einschätzung beruht unter anderem auf der Verblindung des Prüfarztes. Jedoch ist auch bei denjenigen Patienten, welche nicht hospitalisiert waren und ihre Visite im Krankenhaus vollzogen, nicht von einer potenziellen Verzerrung auszugehen. Dies liegt darin begründet, dass die beurteilenden Patienten/Erziehungsberechtigten vorher genau instruiert wurden und als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen zur Beurteilung der Kriterien für die jeweiligen Endpunkte mit entsprechender Sorgfalt ausfüllten. Demnach wurde die Aussagekraft der Nachweise für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte – aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale – als „hoch“ eingeschätzt. Ebenso konnte auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft werden. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ gewertet (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise). [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation mit einer CDI aus der SUNSHINE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Bei der im vorliegenden Dossier adressierten pädiatrischen Patientenpopulation handelt es sich um ein äußerst vulnerables Patientenkollektiv, welches Patienten ab Geburt bis einschließlich Adoleszenz umfasst. Ein Großteil der Patientengruppe ist durch ein gleichzeitiges Vorliegen einer schweren Primärerkrankung, wie zum Beispiel onkologischen Erkrankungen, Immundefekten, Organtransplantationen oder chronischen Komorbiditäten, charakterisiert. [El-Matary 2019, Hübner 2019] Gemäß Studien liegt dieser Anteil sogar bei 67–69 % der Kinder und Jugendlichen, die mindestens eine relevante Komorbidität aufweisen. [Weichert 2015] Dies bedeutet, dass die Kinder und Jugendlichen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Primärerkrankung bereits ein bedeutendes Leid erfahren, da sie z. B. immungeschwächt hospitalisiert sind, bereits stark medikamentös (vor-)behandelt sein können oder unter

Nebenwirkungen ihrer Grunderkrankung leiden. Mit Vorliegen der CDI kommt eine zusätzliche ausgeprägte Symptomatik hinzu, welche durch das unkontrollierte Auftreten von akut wässrigen Durchfällen von mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag ausgelöst wird. Neben den akuten Durchfällen ist die CDI jedoch noch 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 pseudomembranösen Kolitis (PMK), die unbehandelt weitere Komplikationen wie ein toxisches Megakolon, Darmperforation, Sepsis bis hin zu Organversagen nach sich ziehen kann. Folglich wird die Erkrankung – unabhängig von einer möglichen Komorbidität/Primärerkrankung – als sehr belastend für die Patienten wahrgenommen [Allerberger 2014, Dansinger 1996, Kaffarnik 2018, Schneider 2007, Weichert 2015] Derzeit stehen mit Metronidazol und Vancomycin zwei Wirkstoffe zur Behandlung des pädiatrischen Patientenkollektivs zur Verfügung. Zwar erreichen diese teils zu einem ordentlichen Anteil ein Therapieansprechen, jedoch ist unter anderem die Rezidivrate mit 31 % bei schwerer Krankheitsausprägung weiterhin hoch. [Khanna 2013, Kim 2012] Berücksichtigt man, dass keiner der beiden genannten Wirkstoffe im pädiatrischen Patientenkollektiv im Rahmen einer RCT untersucht wurde [McDonald 2018], ist der therapeutische Bedarf umso größer einzustufen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten unter Berücksichtigung der definierten Patientenpopulationen kurz zusammengefasst. Einbezogen in die Ableitung des Zusatznutzens wird lediglich der bewertungsrelevante Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage. Die Ergebnisse der übrigen Erhebungszeitpunkte können dem Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden.

Mortalität

Todesfälle

Im Rahmen der SUNSHINE-Studie wurden insgesamt drei Todesfälle berichtet, die jeweils dem Fidaxomicin-Behandlungsarm zugeordnet wurden, ohne jedoch in Zusammenhang mit der Studienmedikation zu stehen. Alle drei Todesfälle entfallen auf die Patientenpopulation a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf. Bei detaillierter Betrachtung der Todesfälle ist festzustellen, dass diese bei Kindern im Alter von ≥ 28 Tagen bis < 2 Jahren mit einer schweren Grunderkrankung (u. a. Leukämie, Leigh-Syndrom) aufgetreten sind.

Darüber hinaus wurden weitere zwei Todesfälle im Vancomycin-Behandlungsarm kurz nach der Beendigung der Studie (Behandlungsphase + 30 Tage) registriert. Auch diese Patienten wiesen schwere Grunderkrankungen (Leukämie, Knochenmarksaplasie, desmoplastischer Unterleibskrebs) auf.

Auf Ebene der gesamten Studienpopulationen ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen, wodurch auf eine Übertragbarkeit des Ergebnisses der gesamten Studienpopulation auf die definierten Teilpopulationen ausgegangen wird.

Folglich ergibt sich auf Ebene der gesamten Studienpopulation **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen.**

Morbidität

Ansprechen

Das Ansprechen einer Behandlung stellt einen wichtigen Marker für den Therapieerfolg dar. So ist ein fehlendes Therapieansprechen (Therapieversagen) sowie ein nicht andauerndes Therapieansprechen gleichbedeutend mit einem Wechsel der Behandlungsstrategie und somit mit direktem Einfluss auf den Patienten.

Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)

Zum Zeitpunkt der Beurteilung des CCR konnte auf Basis der gesamten Studienpopulation trotz numerisch besserem Ansprechen (76,0 % [Fidaxomicin] vs. 64,6 % [Vancomycin]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (RR: $p = 0,3346$; OR: $p = 0,3046$; ARR: $p = 0,1713$). Während sich dies vollständig in der Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf widerspiegelte (RR: $p = 0,5542$; OR: $p = 0,5838$; ARR: $p = 0,7627$), konnte in der Population b) Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf zumindest auf Basis der ARR ein statistisch signifikanter Nachteil unter Vancomycin beobachtet werden (ARR: -22,33 % (95 %-KI [-42,83 %; -1,82 %]), $p = 0,0423$). Dieser war jedoch nicht konsistent über alle Effektschätzer hinweg aufgetreten (RR: $p = 0,0953$; OR: $p = 0,0630$).

Bei Betrachtung der umgekehrten Effektrichtung in der Population b), also dem Anteil derjenigen Patienten, die kein klinisch bestätigtes Ansprechen erreichten, ergab sich mit einer Verringerung des Risikos um 53 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin (RR = 0,47 (95 %-KI [0,23; 0,94]), $p = 0,03$; OR = 0,34 (95 %-KI [0,13; 0,91]), $p = 0,03$; ARR = -0,22 (95 %-KI [-0,43; -0,02]), $p = 0,03$).

Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)

Bei Behandlungsende + 30 Tage war sowohl auf Ebene der gesamten Studienpopulation sowie in den jeweiligen Teilpopulationen ein höherer Anteil an Patienten mit einem SCR unter Fidaxomicin festzustellen. Während sich innerhalb der Teilpopulationen der numerische Vorteil nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied widerspiegelte, zeigte sich auf Basis der gesamten Studienpopulation mit einem Anteil eines anhaltenden klinischen Ansprechens von 85,5 % (Fidaxomicin) bzw. 71,0 % (Vancomycin) eine statistische Signifikanz anhand der OR (OR = 0,34 (95 %-KI [0,12; 0,96]), $p = 0,0417$) sowie der ARR

(ARR = -16,87 % (95 %-KI [-34,50 %; 0,76 %]), $p = 0,0482$), welche jedoch für das RR knapp verpasst wurde (RR = 0,81 (95 %-KI [0,64; 1,03]), $p = 0,0823$).

Eine Berechnung der umgekehrten Effektrichtung fand nicht statt, da diese dem Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ entspricht.

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen, wodurch auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Ansprechen der gesamten Studienpopulation auf die definierten Teilpopulationen ausgegangen wird. Allerdings sind die signifikanten Ergebnisse der Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf unter Fidaxomicin hinsichtlich des bestätigten Ansprechens noch einmal besonders hervorzuheben.

Insgesamt ergibt sich auf Ebene der gesamten Studienpopulation **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen**, wobei sich bei differenzierter Betrachtung mit einer Risikoreduktion um 53 % unter Fidaxomicin bei Patienten mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf, eine beträchtliche Verbesserung des initialen Ansprechens zeigt.

Globale Heilung

Das primäre Therapieziel einer infektiösen Erkrankung stellt die Heilung 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 durch das Eintreten einer Heilung definiert und charakterisiert. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation führte eine Behandlung mit Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin zu jedem Erhebungszeitpunkt zu einer höheren Rate an Heilungen, welche jeweils statistisch signifikant war. Bei Betrachtung des Risikos der Patienten keine Heilung bei Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation zu erzielen (*Non-Responder*), konnte ein um 39 % statistisch signifikant niedrigeres Risiko unter Fidaxomicin nachgewiesen werden (RR = 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,89]), $p = 0,01$).

Bei differenzierter Betrachtung der Patientenpopulationen ergab sich für die Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf zum Erhebungszeitpunkt EOT + 30 Tage eine geringfügig höhere Rate an Heilungen unter Fidaxomicin (67,3 % vs. 58,8 %), welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Zu berücksichtigen ist der geringe Anteil an Patienten, insbesondere im Vergleichsarm. Allerdings spiegelte sich die Effektivität der Behandlung unter Fidaxomicin mit einer fast doppelt so hohen Heilungsrate (72,5 % [Fidaxomicin] vs. 38,7 % [Vancomycin]) bei Patienten mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf wider. Demnach senkte eine Behandlung mit Fidaxomicin im Vergleich zu einer Behandlung mit Vancomycin das Risiko der Patienten mit einem schweren

und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf um 55 % keine Heilung am Ende der Behandlung + 30 Tage zu erreichen (RR = 0,45 (95 %-KI [0,26; 0,76]), $p = 0,003$).

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen, wodurch auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Ansprechen der Hauptpopulation auf die definierten Teilpopulationen ausgegangen wird.

Entsprechend der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ergibt sich aus dieser deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die gesamte Studienpopulation (Senkung des Risikos nicht geheilt zu werden um 39 %) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, der ganz besonders noch einmal bei den Patienten mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf deutlich wird.

Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö

Hinsichtlich der Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö ergab sich sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch im Rahmen der Teilpopulationen ein numerischer Vorteil unter Fidaxomicin. Dieser erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen, wodurch auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö der gesamten Studienpopulation auf die definierten Teilpopulationen ausgegangen wird.

Folglich ergibt sich auf Ebene der gesamten Studienpopulation **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen**.

Rekurrenz

Eine Rekurrenz der Erkrankung stellt für die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine hohe Belastung dar, da es innerhalb eines kurzen Zeitraumes erneut zu einer Verschlechterung des Zustandes sowie der Lebensqualität des Erkrankten aufgrund der CDI-spezifischen Symptomatik kommt. Weiterhin können aus dem Rezidiv weitere Komplikationen (z. B. Darmperforation, Megakolon) entstehen, welches mit einer höheren Krankheitsschwere und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. [McDonald 2018, Lo Vecchio 2017] Gemäß publizierter Studien erfahren 15 % der Kinder mit milder und 31 % der Kinder mit schwerer Krankheitsausprägung eine Rekurrenz. [Kim 2012] Es ist zu beobachten, dass mit jedem Rezidiv auch das Risiko für eine erneute Episode steigt. [Fehér 2017, Yacyshyn 2016]

Hinsichtlich des Auftretens einer Rekurrenz einer CDAD zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten auf Basis der gesamten Studienpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin. Der Anteil an Patienten mit einer Rekurrenz war unter

Fidaxomicin fast dreifach niedriger (EOT + 30 Tage: 11,8 % [Fidaxomicin] vs. 29,0 % [Vancomycin]). Eine Behandlung mit Fidaxomicin senkte das Risiko für das Auftreten einer Rekurrenz zum letzten Erhebungszeitpunkt um 58 % gegenüber einer Behandlung mit Vancomycin (RR = 0,42 (95 %-KI [0,18; 0,95]), $p = 0,0383$).

Innerhalb der Teilpopulationen zeigte sich ebenfalls ein deutlich niedrigeres Auftreten einer Rekurrenz unter Fidaxomicin. Während in der Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf nur halb so viele Patienten (11,4 % [Fidaxomicin] vs. 23,1 % [Vancomycin]) unter Fidaxomicin ein Rezidiv erlangten, erfuhren in der Population b) Patienten mit einem schweren und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf fast nur ein Drittel der Patienten unter Fidaxomicin (12,2 % [Fidaxomicin] vs. 33,3 % [Vancomycin]) ein Rezidiv. Trotz dieser numerischen Vorteile unter Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin wurde die Signifikanzschwelle nicht erreicht.

Neben der Verringerung der Rezidivrate war gleichzeitig auf Ebene der gesamten Studienpopulation die Zeit bis zum Auftreten einer Rekurrenz statistisch signifikant länger (HR = 0,38 (95 %-KI [0,15; 0,98], $p = 0,0456$). Der Median je Behandlungsarm war jeweils noch nicht erreicht.

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen, wodurch auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Rekurrenz der gesamten Studienpopulation auf die definierten Teilpopulationen ausgegangen wird.

Entsprechend der AM-NutzenV ergibt sich aus dieser deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die gesamte Studienpopulation (Senkung des Rezidivrisikos um 58 %) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse sowie auch der UE von besonderem Interesse zeigten sich für die gesamte Studienpopulation und auch die jeweilige Teilpopulation keine Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin.

Hinsichtlich der systematischen Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT konnte für die gesamte Studienpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin in Bezug auf abdominale Schmerzen beobachtet werden. Mit einer Häufigkeit von 5,1 % der Patienten im Fidaxomicin-Behandlungsarm und 20,5 % der Patienten im Vancomycin-Arm, konnte das Risiko abdominale Schmerzen zu erleiden um -15,35 % (95 %-KI [-28,04 %; -2,66 %], $p = 0,0114$) unter Fidaxomicin gesenkt werden.

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen, wodurch auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Rekurrenz der gesamten Studienpopulation auf die definierten Teilpopulationen ausgegangen wird.

Trotz der überwiegenden Vergleichbarkeit hinsichtlich der Sicherheit zwischen Fidaxomicin und Vancomycin ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Subgruppenebene

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen hinweg über alle betrachteten Patientenpopulationen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 361 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden.

Schränkt man zudem auf diejenigen Effektmodifikationen mit einem statistisch signifikanten Unterschied in einer der Subgruppenausprägungen sowie auf den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt der EOT + 30 Tage ein, liegen sogar insgesamt nur fünf Effektmodifikationen vor:

- Bei zwei der fünf Effektmodifikationen liegt eine Effektmodifikation nur auf Basis eines Effektschätzers vor (CCR – Alter und SCR – Geschlecht; jeweils gesamte Studienpopulation)
- Bei zwei der fünf Subgruppenanalysen ist der statistisch signifikante Unterschied innerhalb der Subgruppenausprägungen nicht konsistent über alle Effektschätzer zu beobachten (CCR/Globale Heilung – Geschlecht; Population a) Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf)
- In einer der fünf Subgruppenanalysen profitierten insbesondere die weiblichen Patienten unter Fidaxomicin (Globale Heilung – Geschlecht; gesamte Studienpopulation)

In Bezug auf die Subgruppen zum Schweregrad und der Darreichungsform ergaben sich keine Effektmodifikationen für die jeweilige betrachtete Patientenpopulation.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die gesamte Studienpopulation bzw. nach Schweregrad differenzierten Patientenpopulationen berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen. Darüber hinaus besteht für die wenig beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Da sich jedoch auch insbesondere auf Ebene der gesamten Studienpopulation keine einzige Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrads zeigt, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation als übertragbar auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen nach Schweregrad angesehen. Folglich wird der Zusatznutzen aufgrund fehlender Effektmodifikationen zum Schweregrad auf Basis der gesamten Studienpopulation abgeleitet, für welche die SUNSHINE-Studie primär *gepowert* war.

Zusammenschau der Ergebnisse zum Zusatznutzen

Neben der Bewertung der klinischen Evidenz von Fidaxomicin im vorliegenden vulnerablen Patientenkollektiv, ist ebenso die Arzneimittelentwicklung bei Kindern zu berücksichtigen sowie darüber hinaus gemäß AM-VSG sowie der Verfahrensordnung des G-BA die Resistenzsituation bei Antibiotika mit in die Ableitung des Zusatznutzens einzubeziehen. So wird in der Verfahrensordnung des G-BA ausgeführt: *„Für Arzneimittel nach Absatz 3 wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 3 Absatz 1; bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika soll die Resistenzsituation berücksichtigt werden.“* [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020]

Mit Fidaxomicin steht ein innovatives Antibiotikum zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit einer *Clostridioides-difficile*-Infektion zur Verfügung. Der Umgang mit der zunehmenden Anzahl an Antibiotikaresistenzen, die Erforschung und Markteinführung neuer Antibiotika und insbesondere auch die Förderung der Kindergesundheit sind Anliegen, die die Bundesregierung seit vielen Jahren mit Engagement und hoher Priorität verfolgt. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019a, Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) 2017, Die Bundesregierung 2016] Das Forschungsprogramm von Astellas zu Fidaxomicin, insbesondere die SUNSHINE-Studie, liefert aus Sicht von Astellas einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen, die an einer CDAD erkrankt sind.

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

Eine Abnahme des klinischen Ansprechens der CDI auf Antibiotika in den letzten zwei Jahrzehnten hat Bedenken hinsichtlich der möglichen Entwicklung und des Auftretens von Antibiotikaresistenzen hervorgerufen. [Saha 2019, Thorpe 2019] Wie die publizierte Fachliteratur zeigt, wurde dieser Fragestellung in den letzten Jahren vermehrt nachgegangen.

Bei Zugrundelegung von systematischen Übersichtsarbeiten ist 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 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 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]

Folglich 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 wird der Bedarf an weiteren Antibiotika umso deutlicher. Die Bedeutung der Antibiotikaresistenzen spiegelt sich auch immer mehr in den in Deutschland an Bedeutung gewinnenden *Antibiotic Stewardship* (ABS)-Programmen wider, welche zur Prävention von Krankheitserregern als sehr wichtig erachtet werden. [Lübbert 2014, Weichert 2015] Der im vorliegenden Dossier dargestellten Erforschung und Einführung einer innovativen Therapiemöglichkeit bei erkrankten Kindern und Jugendlichen kommt vor diesem Hintergrund daher eine besondere Bedeutung zu.

Mit der SUNSHINE-Studie steht im vorliegenden Patientenkollektiv die erste hochwertig durchgeführte Studie zur Verfügung, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin untersucht. Im Gegensatz dazu wurde keiner der beiden derzeitigen Behandlungsstandards (Metronidazol und Vancomycin) im pädiatrischen Patientenkollektiv im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht. [McDonald 2018]

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

- die statistisch signifikant höhere Rate an Heilungen bzw. die Senkung des Risikos um 39 % nicht geheilt zu werden;
- das statistisch signifikant geringere Risiko (58 %) für das Auftreten von Rezidiven sowie der statistisch signifikant positive Effekt in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs

sowie

- einem gleichzeitig positiven Sicherheitsprofil mit einem statistisch signifikant geringeren Auftreten an abdominalen Schmerzen (Senkung des Risikos um 75 %)

Besonders hervorzuheben ist, dass auch im Rahmen der bedeutend kleineren Patientenpopulation b) mit einem schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverlauf – neben einer signifikant höheren Ansprechrate – weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fidaxomicin hinsichtlich der globalen Heilung nachgewiesen werden konnte (RR = 0,45 (95 %-KI [0,26; 0,76]), $p = 0,003$; siehe Tabelle 4-140).

Neben den positiven klinischen Daten der SUNSHINE-Studie ist die achtfach höhere in vitro-Aktivität von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* im Vergleich zu Vancomycin hervorzuheben. Diese hohe Aktivität in Kombination mit einer minimalen systemischen Resorptionsrate, hohen Konzentrationen im Stuhl und einer sehr begrenzten Aktivität gegenüber anderen Bakterien der intestinalen Mikrobiota machen es zu einer vielversprechenden Alternative zu Vancomycin für eine hochaktive und selektivere Therapie der CDI. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Venugopal 2012, Golan 2012] Dies wird durch in vitro-Studien untermauert, die zeigen, dass sich bei einer CDI nur langsam eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin entwickelt und eine spontane Resistenzentwicklung äußerst selten ist. Neben dem Fehlen von Kreuzresistenzen lässt sich daher schlussfolgern, dass eine Resistenzbildung bei CDI gegenüber Fidaxomicin äußerst unwahrscheinlich ist. [Babakhani 2014] Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen einer amerikanischen und pan-europäischen Studie, in denen keine Veränderung einer Fidaxomicin-Resistenz nachgewiesen werden konnte bzw. sich weiterhin eine Sensitivität der Erreger gegenüber Fidaxomicin von 100,0 % ergab. [Thorpe 2019, Freeman 2018]

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

Die Tabelle 4-140 gibt einen Überblick über alle Endpunkte mit einem statistisch signifikanten Unterschied je Patientenpopulation.

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der statistischen signifikanten Ergebnisse je Patientenpopulation in der SUNSHINE-Studie

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen bei Patienten unter 18 Jahren	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

²⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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: www.fachinfo.de [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. 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.
5. 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: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-015l_S2k_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin_2019-06.pdf [Zugriff: 19.08.2019]. 2019.
6. 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.
7. Allerberger, F., Huhulescu, S., Hell, M., Krause, R., Högenauer, C. Clostridium difficile-Infektion. ÖÄZ 2014; 5.
8. 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.
9. Kaffarnik, M., Isner, C., Hamsen, U. Clostridium-difficile-Infektionen: Epidemiologie, Klinik, Therapieoptionen und Prävention. Zentralbl Chir 2018; 143(03): 241-249.
10. Schneider, T., Eckmanns, T., Ignatius, R., Weist, K., Liesenfeld, O. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Dtsch Arztebl International 2007; 104(22): A-1588.
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Förderung der Kindergesundheit [online]. Stand: 12.11.2019. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kindergesundheit/kindergesundheit.html> [Zugriff: 17.12.2019]. 2019a.

12. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ). 56 Millionen Euro für neue Antibiotika [online]. Stand: 04.09.2017. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/09/04/bundesregierung-56-millionen-euro-fuer-neue-antibiotika> [Zugriff: 11.11.2019]. 2017.
13. Die Bundesregierung. Antibiotika richtig einsetzen [online]. Stand: 18.11.2016. URL: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/antibiotika-richtig-einsetzen-751648> [Zugriff: 11.11.2019]. 2016.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). ANTIBIOTIKA RESISTENZEN VERMEIDEN. DART 2020 - Vierter Zwischenbericht 2019 [online]. Stand: 07.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/DART2020_4-Zwischenbericht_2019_DE.pdf [Zugriff: 11.11.2019]. 2019b.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Ärzteblatt.de. Anteil Vancomycin-resistenter Enterokokken steigt deutlich an [online]. Stand: 22.08.2019. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105448/Anteil-Vancomycin-resistenter-Enterokokken-steigt-deutlich-an> [Zugriff: 27.09.2019]. 2019.
19. Lübbert, C., John, E., Müller, L. v. Clostridium-difficile-Infektion. Dtsch Arztebl International 2014; 111(43): 723-731.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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).
25. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., Morris, K., Nicholson, S. et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011-2014. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2018; 24(7): 724-731.
26. Astellas. Response to CHMP Day 120 List of Questions. Question 10a Pharmacokinetics/Clinical Safety. Stand: 07.2019. 2019a.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-128. Fidaxomicin. Stand: 18.09.2018. 2018.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 159. Fidaxomicin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A13-05. Version 1.0 [online]. Stand: 11.04.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-228/2013-04-11_A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff: 16.05.2019]. 2013.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 16.05.2019]. 2017.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 14.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf [Zugriff: 22.01.2020]. 2020.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 68 Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Auftrag A05-20C [online]. Stand: 30.05.2009. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-20c-bupropion-mirtazapin-und-reboxetin-zur-behandlung-der-depression.1132.html> [Zugriff: 16.05.2019]. 2009.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf [Zugriff: 07.06.2019]. 2013a.
33. Robert Koch-Institut (RKI). *Clostridioides* (früher *Clostridium*) *difficile*. RKI-Ratgeber [online]. Stand: 21.01.2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html [Zugriff: 28.01.2019]. 2019.

34. 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_TrG.pdf [Zugriff: 12.06.2019]. 2013b.
35. 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.
36. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 16.08.2018. 2018a.
37. 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.
38. Pant, C., Sferra, T. J., Deshpande, A., Minocha, A. Clinical approach to severe Clostridium difficile infection: update for the hospital practitioner. Eur J Intern Med 2011; 22(6): 561-8.
39. Posmyk, W. Nierenwerte [online]. Stand: 08.04.2019. URL: <https://www.onmeda.de/behandlung/nierenwerte.html> [Zugriff: 07.06.2019]. 2019.
40. Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT02218372. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin (Oral Suspension or Tablets) and Vancomycin (Oral Liquid or Capsules) in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) (SUNSHINE) [online]. Stand: 15.02.2019. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218372> [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
41. Astellas Pharma Europe B.V. EU Clinical Trials Register: 2013-000508-40. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000508-40 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000a.
42. Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2013-000508-40-DE. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000508-40-DE> [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.

43. Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: DRKS00008995. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea - SUNSHINE [online]. Stand: 13.01.2020. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008995> [Zugriff: 03.02.2020]. 2020c.
44. Astellas Pharma Europe B.V. PharmNet.Bund: EUCTR2013-000508-40. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/> [Zugriff: 03.02.2020]. 0000b.
45. Wolf, J., Kalocsai, K., Fortuny, C., Lazar, S., Bosis, S. et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clinical Infectious Diseases 2019.
46. RIEMSER Pharma GmbH. Vancomycin „Lederle“ 500 mg: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.01.2020]. 2018.
47. Astellas Pharma Europe B.V. (APEB). STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final Version 3.0: 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study. Stand: 20.04.2018. 2018b.
48. Astellas. Post-hoc Analysen: Baseline. Stand: 21.02.2019. 2019b.
49. Astellas. Post-hoc Analysen: Figures. Stand: 21.02.2019. 2019c.
50. Astellas. Post-hoc Analysen: Efficacy. Stand: 03.07.2019. 2019d.
51. Astellas. Post-hoc Analysen: Safety - Part 1. Stand: 21.06.2019. 2019e.
52. Astellas. Post-hoc Analysen: Safety - Part 2. Stand: 27.06.2019. 2019f.
53. Astellas. Post-hoc Analysen: Safety - Part 3. Stand: 09.10.2019. 2019g.
54. Astellas. Post-hoc Analysen: Subgruppe Darreichungsform. Stand: 13.12.2019. 2019h.
55. Astellas. Post-hoc Analysen: ReviewManager Datei. Stand: 19.12.2019. 2019i.
56. Wolf, J., Kalocsai, K., Fortuny, C., Lazar, S., Bosis, S. et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in pediatric patients with clostridium difficile infection: Phase III, multicenter, investigator-blind, randomized, parallel group (SUNSHINE) study. Open Forum Infectious Diseases 2018; 5: S763-S764.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Yacyshyn, B. Pathophysiology of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Gastroenterology & hepatology* 2016; 12(9): 558-560.
62. 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.
63. 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: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-024l_S2k_Infektiöse_Gastritis_2015-02-verlaengert.pdf [Zugriff: 04.03.2019]. 2015.
64. 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: <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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	<i>Cochrane</i>	
Suchoberfläche	<i>The Cochrane Library</i>	
Datum der Suche	03.02.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Fidaxo* (word variations have been searched)	137
2	Dificlir (word variations have been searched)	7
3	Dificid (word variations have been searched)	1
4	lipiarmycin (word variations have been searched)	0
5	"lipiarmycin A3" (word variations have been searched)	0
6	"lipiarmycin A4" (word variations have been searched)	0
7	"lipiarmycin B" (word variations have been searched)	0
8	"lipiarmycin B3" (word variations have been searched)	0
9	"lipiarmycin B4" (word variations have been searched)	0
10	OPT-80 (word variations have been searched)	15
11	OP-1118 (word variations have been searched)	8
12	"PAR 101" (word variations have been searched)	684
13	PAR-101 (word variations have been searched)	3
14	PAR101 (word variations have been searched)	0
15	"tiacumicin B" (word variations have been searched)	0
16	"tiacumicin C" (word variations have been searched)	0
17	"873857-62-6" (word variations have been searched)	7
18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	822
19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 in Trials	139

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®	
Datum der Suche	03.02.2020	
Zeitsegment	Embase®: Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i> : Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (<i>best optimization of sensitivity and specificity</i>). Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Fidaxo*	1.373°
S2	Difclir	22°
S3	Difcid	67°
S4	lipiarmycin	56°
S5	"lipiarmycin A3"	11°
S6	"lipiarmycin A4"	1°
S7	"lipiarmycin B"	1°
S8	"lipiarmycin B3"	1°
S9	"lipiarmycin B4"	1°
S10	OPT-80	115°
S11	OP-1118	37°
S12	"PAR 101"	50°
S13	PAR-101	50°
S14	PAR101	0°
S15	"tiacumicin B"	95°
S16	"tiacumicin C"	4°
S17	873857-62-6	1.167°
S18	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17	1.495°
S19	ti(random*) OR ab(random*)	1.509.590*
S20	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	307.578*
S21	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	211.364*
S22	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	384.528*
S23	S19 OR S20 OR S21 OR S22	1.773.285*
S24	S18 AND S23	250°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname		MEDLINE®
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche		03.02.2020
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Fidaxo*	509°
S2	Difclir	3°
S3	Dificid	9°
S4	lipiarmycin	35°
S5	"lipiarmycin A3"	9°
S6	"lipiarmycin A4"	0°
S7	"lipiarmycin B"	1°
S8	"lipiarmycin B3"	0°
S9	"lipiarmycin B4"	0°
S10	OPT-80	37°
S11	OP-1118	20°
S12	"PAR 101"	9°
S13	PAR-101	9°
S14	PAR101	0°
S15	"tiacumicin B"	23°
S16	"tiacumicin C"	1°
S17	873857-62-6	0°
S18	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17	540°
S19	ti(randomized) OR ab(randomized)	601.066*
S20	ti(randomly) OR ab(randomly)	326.478*
S21	ti(placebo) OR ab(placebo)	210.678*
S22	ti(trial)	281.859*
S23	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	189.896*
S24	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	16.131*
S25	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	93.493*
S26	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	498.946*
S27	S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	1.330.354*
S28	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.664.663*

Datenbankname		MEDLINE®
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche		03.02.2020
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S29	S27 NOT S28	1.226.164*
S30	S18 AND S29	93°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.02.2020
Suchstrategie	Suche 1: (Fidaxomicin OR Difclir OR Difcid OR lipiarmycin OR "lipiarmycin A3" OR "lipiarmycin A4" OR "lipiarmycin B" OR "lipiarmycin B3" OR "lipiarmycin B4" OR OPT-80 OR OP-1118 OR "PAR 101" OR PAR-101 OR PAR101 OR "tiacumicin B" OR "tiacumicin C") [Other terms]: 35 Suche 2: (873857-62-6) [Other terms]: 0
Treffer	35 Studien

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.02.2020
Suchstrategie	(Fidaxomicin OR Difclir OR Difcid OR lipiarmycin OR "lipiarmycin A3" OR "lipiarmycin A4" OR "lipiarmycin B" OR "lipiarmycin B3" OR "lipiarmycin B4" OR OPT-80 OR OP-1118 OR "PAR 101" OR PAR-101 OR PAR101 OR "tiacumicin B" OR "tiacumicin C" OR 873857-62-6) [All Fields]
Treffer	11 Studien

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.02.2020
Suchstrategie	(Fidaxomicin OR Difclir OR Difcid OR lipiarmycin OR "lipiarmycin A3" OR "lipiarmycin A4" OR "lipiarmycin B" OR "lipiarmycin B3" OR "lipiarmycin B4" OR OPT-80 OR OP-1118 OR "PAR 101" OR PAR-101 OR PAR101 OR "tiacumicin B" OR "tiacumicin C" OR 873857-62-6) [Intervention]
Treffer	81 Einträge für 36 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Selektion der Studien aus der bibliographischen Recherche nach Population a) und b) für Patienten < 18 Jahren (Selektion 1)

E2 – Patientenpopulation (Indikation)

1. Cornely, O. A., Miller, M. A., Fantin, B., Mullane, K., Kean, Y. et al. Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013; 31(19): 2493-9.
2. 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.
3. Housman, S. T., Thabit, A. K., Kuti, J. L., Quintiliani, R., Nicolau, D. P. Assessment of Clostridium difficile Burden in Patients Over Time With First Episode Infection Following Fidaxomicin or Vancomycin. Infection control and hospital epidemiology 2016; 37(2): 215-8.
4. Lee, C., Louie, T. J., Weiss, K., Valiquette, L., Gerson, M. et al. Fidaxomicin versus Vancomycin in the Treatment of Clostridium difficile Infection: Canadian Outcomes. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale 2016; 2016: 8048757.
5. Louie, T. J., Emery, J., Krulicki, W., Byrne, B., Mah, M. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53(1): 261-3.
6. Weiss, K., Louie, T., Miller, M. A., Mullane, K., Crook, D. W. et al. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea. BMJ open gastroenterology 2015; 2(1): e000028.

A1 – Doppelpublikation

7. Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT02218372. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin (Oral Suspension or Tablets) and Vancomycin (Oral Liquid or Capsules) in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) (SUNSHINE) [online]. Stand: 15.02.2019. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218372> [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.

8. Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2013-000508-40-DE. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000508-40-DE> [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.

9. Wolf, J., Kalocsai, K., Fortuny, C., Lazar, S., Bosis, S. et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in pediatric patients with clostridium difcile infection: Phase III, multicenter, investigator-blind, randomized, parallel group (SUNSHINE) study. Open Forum Infectious Diseases 2018; 5: S763-S764.

Selektion der Studien aus der bibliographischen Recherche nach erwachsenen Patienten mit einer CDI, welche für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen als alternative Darreichungsform bei Schluckbeschwerden infrage kommen (Selektion 2)

E1 – Studientyp (Design)

10. Cruz, M. P. Fidaxomicin (Dificid), a novel oral macrocyclic antibacterial agent for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhea in adults. P and T 2012; 37(5): 278-281.

E2 – Patientenpopulation (Indikation)

3. Housman, S. T., Thabit, A. K., Kuti, J. L., Quintiliani, R., Nicolau, D. P. Assessment of Clostridium difficile Burden in Patients Over Time With First Episode Infection Following Fidaxomicin or Vancomycin. Infection control and hospital epidemiology 2016; 37(2): 215-8.

E3 – Intervention

1. Cornely, O. A., Miller, M. A., Fantin, B., Mullane, K., Kean, Y. et al. Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013; 31(19): 2493-9.
2. 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.
11. Juang, P., Hardesty, J. S. Role of fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile infection. Journal of pharmacy practice 2013; 26(5): 491-497.
4. Lee, C., Louie, T. J., Weiss, K., Valiquette, L., Gerson, M. et al. Fidaxomicin versus Vancomycin in the Treatment of Clostridium difficile Infection: Canadian Outcomes. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale 2016; 2016: 8048757.
12. Louie, T. J., Miller, M. A., Crook, D. W., Lentnek, A., Bernard, L. et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. Journal of the American Geriatrics Society 2013; 61(2): 222-30.
13. Mikamo, H., Tateda, K., Yanagihara, K., Kusachi, S., Takesue, Y. et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy 2018; 24(9): 744-752.
6. Weiss, K., Louie, T., Miller, M. A., Mullane, K., Crook, D. W. et al. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea. BMJ open gastroenterology 2015; 2(1): e000028.

E4 – Vergleichstherapie

5. Louie, T. J., Emery, J., Krulicki, W., Byrne, B., Mah, M. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53(1): 261-3.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Selektion der Studien aus den Registern nach Population a) und b) für Patienten < 18 Jahren (Selektion 1)

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	Pro00081229	ClinicalTrials.gov: NCT03760484	University of Alberta. ClinicalTrials.gov: NCT03760484. Fecal Microbiota Transplant (FMT) Plus Fidaxomicin for Severe or Fulminant Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 01.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760484 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(2)		ICTRP: NCT03760484	University of Alberta. ICTRP: NCT03760484. Serial Fecal Microbiota Transplant (FMT) Plus Fidaxomicin in the Treatment of Severe or Fulminant Clostridium Difficile Infection, With Detailed Characterization in Microbiota, Metabolomics and Host Immune Response [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03760484 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(3)	14-2257	ClinicalTrials.gov: NCT02464306	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02464306. Fidaxomicin Versus Standard of Care Therapy in Solid Organ Transplant Recipients With Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 08.06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464306 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(4)		ICTRP: NCT02464306	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02464306. Fidaxomicin Versus Standard of Care Therapy in Solid Organ Transplant Recipients With Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 10.09.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02464306 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(5)	14/NW/1398	ClinicalTrials.gov: NCT02461901	Wilcox, M. ClinicalTrials.gov: NCT02461901. Does Fidaxomicin Therapy Reduce Spread of Clostridium Difficile? [online]. Stand: 09.05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461901 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(6)		ICTRP: NCT02461901	Wilcox, M. ICTRP: NCT02461901. Does Using Fidaxomicin to Treat Clostridium Difficile Infection (CDI) Reduce the Recovery of C. Difficile From Patients' Faeces, Skin and Their Immediate Environment, Compared to Treatment With Vancomycin or Metronidazole? [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461901 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(7)	2819-MA-1003 (PROFILE)	ClinicalTrials.gov: NCT02437591	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02437591. Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects With Clostridium Difficile Infection (CDI) (PROFILE) [online]. Stand: 15.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437591 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(8)		EU Clinical Trials Register: 2014-003002-32	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2014-003002-32. Open label study to evaluate the pharmacokinetics of fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects with Clostridium difficile Infection (CDI) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003002-32 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(9)		ICTRP: NCT02437591	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT02437591. Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects With Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437591 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(10)		ICTRP: EUCTR2014-003002-32-CZ	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2014-003002-32-CZ. Open label study to evaluate the pharmacokinetics of fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects with Clostridium difficile Infection (CDI) - PROFILE [online]. Stand: 19.12.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003002-32-CZ [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(11)	CDI.FIDAXOMICIN.1	ClinicalTrials.gov: NCT02395848	McMaster University. ClinicalTrials.gov: NCT02395848. Efficacy of 30-day Duration of Fidaxomicin for Recurrent C. Difficile Infection [online]. Stand: 05.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395848 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(12)		ICTRP: NCT02395848	McMaster University. ICTRP: NCT02395848. Prospective, Open-label Trial to Evaluate Efficacy of 30-day Duration of Fidaxomicin in Patients With Recurrent C. Difficile Infection [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395848 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(13)	FR-FID-NI-001 (DAFNE)	ClinicalTrials.gov: NCT02214771	Astellas Pharma S.A.S. ClinicalTrials.gov: NCT02214771. Description of the Use of fidAxomicin in Hospitalized Patients With Documented Clostridium diFFicile iNfection and of the managEment of These Patients (DAFNE) [online]. Stand: 12.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214771 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(14)		ICTRP: NCT02214771	Astellas Pharma S.A.S. ICTRP: NCT02214771. Description of the Use of fidAxomicin in Hospitalized Patients With Documented Clostridium diFFicile iNfection and of the managEment of These Patients (DAFNE Study) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02214771 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(15)	Pro00043361	ClinicalTrials.gov: NCT02057198	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02057198. Impact of Oral Antibiotic Treatment on C. Difficile (C-Diff) [online]. Stand: 02.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057198 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(16)		ICTRP: NCT02057198	Duke University. ICTRP: NCT02057198. Exploratory Study of Impact of Oral Metronidazole, Vancomycin and Fidaxomicin on the Extent and Quantity of Host Carriage and Environmental Contamination With C. Difficile [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057198 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(17)	5119-010	ClinicalTrials.gov: NCT01591863	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT01591863. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591863 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(18)		EU Clinical Trials Register: 2013-001448-75	Optimer Pharmaceutical, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-001448-75. A Phase 2A, Multi-Center, Open-Label, Uncontrolled Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of fidaxomicin Oral Suspension or Tablets in Pediatric Subjects With Clostridium difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001448-75 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(19)		ICTRP: NCT01591863	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT01591863. A Phase 2A, Multi-Center, Open-Label, Uncontrolled Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fidaxomicin Oral Suspension or Tablets in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591863 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(20)	2819-CL-0204 (DAISY)	ClinicalTrials.gov: NCT01533844	Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT01533844. To Determine the Feasibility of a Fidaxomicin Study in Neonates and to Assess C. Difficile (Clostridium Difficile) Involvement in the Pathogenesis (DAISY) [online]. Stand: 04.03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533844 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(21)		ICTRP: NCT01533844	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01533844. An Observational, Non-interventional Study to Determine the Role of Clostridium Difficile in the Pathogenesis of Disease Observed in Neonates and to Investigate the Feasibility of a Potential Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Fidaxomicin Oral Suspension in Neonates With Clostridium Difficile Associated Disease (CDAD) [online]. Stand: 16.03.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533844 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(22)	CL01 (SPECIFY)	ClinicalTrials.gov: NCT02573571	University of Athens. ClinicalTrials.gov: NCT02573571. Personalized Needs in Clostridium Difficile Infections (SPECIFY) [online]. Stand: 05.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573571 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(23)	1410006671 (STOOL)	ClinicalTrials.gov: NCT02403622	Microbiome Health Research Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02403622. Safety of FMT: OpenBiome Outcomes and Longitudinal Follow-up (STOOL) for Recurrent Clostridium Difficile Infection (STOOL) [online]. Stand: 16.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403622 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(24)	PRO18110022	ClinicalTrials.gov: NCT04070352	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: NCT04070352. Evaluation of Fidaxomicin in the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070352 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(25)		ICTRP: NCT04070352	University of Pittsburgh. ICTRP: NCT04070352. Evaluation of Fidaxomicin in the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 09.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070352 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
Ausschlussgrund E2			
(26)	FMTREAT	ClinicalTrials.gov: NCT03053505	Sejterrapia Kozpont Kft. ClinicalTrials.gov: NCT03053505. A Novel Faecal Microbiota Transplantation System for Treatment of Primary and Recurrent Clostridium Difficile Infection (FMTREAT) [online]. Stand: 30.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053505 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(27)		ICTRP: NCT03053505	Sejterrapia Kozpont Kft. ICTRP: NCT03053505. Two-arm, Interventional, Prospective, Open-label, Multi-center Trial to Evaluate the Safety & Effectiveness of FMT for Treatment of Adult Patients With Primary or Recurrent CDI, Using a Novel, Standardized Microbiota Transplantation System [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053505 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(28)	SMT19969/C003	ClinicalTrials.gov: NCT02784002	Summit Therapeutics. ClinicalTrials.gov: NCT02784002. A Study of Ridinilazole (SMT19969) Compared With Fidaxomicin for the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 12.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784002 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(29)		EU Clinical Trials Register: 2013-005483-25	Summit (Oxford) Limited. EU Clinical Trials Register: 2013-005483-25. A Phase II, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Clinical Study to Investigate the Safety and Efficacy of SMT19969 (200 mg BID) for 10 days Compared with Fidaxomicin (200 mg BID) for 10 days for the Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005483-25 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(30)	SMT19969/C003 (Fortsetzung)	ICTRP: NCT02784002	Summit Therapeutics. ICTRP: NCT02784002. A Phase II, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Clinical Study to Investigate the Safety and Efficacy of SMT19969 (200mg BID) for 10 Days Compared With Fidaxomicin (200 mg BID) for 10 Days for the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784002 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(31)		ICTRP: EUCTR2013-005483-25-GB	Summit (Oxford) Limited. ICTRP: EUCTR2013-005483-25-GB. A Phase II, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Clinical Study to Investigate the Safety and Efficacy of SMT19969 (200 mg BID) for 10 days Compared with Fidaxomicin (200 mg BID) for 10 days for the Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005483-25-GB [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(32)	FACIT	ClinicalTrials.gov: NCT02743234	University of Aarhus. ClinicalTrials.gov: NCT02743234. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium Difficile Infection (FACIT) [online]. Stand: 15.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743234 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(33)		EU Clinical Trials Register: 2015-003004-24	Aarhus University Hospital. EU Clinical Trials Register: 2015-003004-24. Faecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003004-24 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(34)		ICTRP: NCT02743234	University of Aarhus. ICTRP: NCT02743234. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 28.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743234 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(35)		ICTRP: EUCTR2015-003004-24-DK	Aarhus University Hospital. ICTRP: EUCTR2015-003004-24-DK. Faecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection - FMT [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003004-24-DK [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(36)	Merck Fidaxo	ClinicalTrials.gov: NCT02692651	University of Michigan. ClinicalTrials.gov: NCT02692651. A Comparison of Fidaxomicin and Vancomycin in Patients With CDI Receiving Antibiotics for Concurrent Infections [online]. Stand: 29.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692651 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(37)		ICTRP: NCT02692651	University of Michigan. ICTRP: NCT02692651. A Comparison of Fidaxomicin and Oral Vancomycin for the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) in Hospitalized Patients Receiving Concomitant Antibiotics for the Treatment of Concurrent Systemic Infections [online]. Stand: 09.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692651 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(38)	596 (OpTION)	ClinicalTrials.gov: NCT02667418	VA Office of Research and Development. ClinicalTrials.gov: NCT02667418. Optimal Treatment for Recurrent Clostridium Difficile (OpTION) [online]. Stand: 18.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667418 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(39)		ICTRP: NCT02667418	VA Office of Research and Development. ICTRP: NCT02667418. CSP #596 - Optimal Treatment for Recurrent Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667418 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(40)	IIS-000116	ClinicalTrials.gov: NCT02355938	Baylor College of Medicine. ClinicalTrials.gov: NCT02355938. Use Of Oral Fidaxomicin Vs. Oral Vancomycin For Clostridium Difficile Infection In Patients With Spinal Cord Injury [online]. Stand: 13.10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355938 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(41)		ICTRP: NCT02355938	Baylor College of Medicine. ICTRP: NCT02355938. Role of Fidaxomicin in a Patient Population With Problematic Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 24.10.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02355938 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(42)	2819-MA-1002 (EXTEND)	ClinicalTrials.gov: NCT02254967	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02254967. A Phase IIIB/IV Study to Compare the Efficacy of Vancomycin Therapy to Extended Duration of Fidaxomicin Therapy in the Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection (CDI) in an Older Population (EXTEND) [online]. Stand: 14.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254967 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(43)		EU Clinical Trials Register: 2013-004619-31	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2013-004619-31. A phase IIIB/IV randomized, controlled, open label, parallel group study to compare the efficacy of vancomycin therapy to extended duration fidaxomicin therapy in the sustained clinical cure of Clostridium difficile Infection in an older population [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004619-31 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(44)		ICTRP: NCT02254967	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT02254967. A Phase IIIB/IV Randomized, Controlled, Open-label, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Vancomycin Therapy to Extended Duration Fidaxomicin Therapy in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in an Older Population [online]. Stand: 26.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254967 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(45)		ICTRP: EUCTR2013-004619-31-SE	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2013-004619-31-SE. A phase IIIB/IV randomized, controlled, open label, parallel group study to compare the efficacy of vancomycin therapy to extended duration fidaxomicin therapy in the sustained clinical cure of Clostridium difficile Infection in an older population - EXTEND [online]. Stand: 22.05.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004619-31-SE [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(46)	2819-CL-3002	ClinicalTrials.gov: NCT02179658	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02179658. A Study to Compare Safety and Efficacy of OPT-80(Fidaxomicin) With Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179658 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(47)		ICTRP: NCT02179658	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02179658. OPT-80 Phase III Study -A Multi-center, Double Blinded, Randomized, Parallel Group Study To Compare The Safety, Pharmacokinetics And Efficacy of OPT-80 With Vancomycin In Subjects With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 09.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179658 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.

#	Studennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(48)	2819-CL-2003	ClinicalTrials.gov: NCT02083627	Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT02083627. A Study to Assess the Effects of Multiple Doses of Fidaxomicin on a Single Dose of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 21.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083627 [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(49)		ICTRP: NCT02083627	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02083627. A Phase 1, Open Label, Randomized, Two-way Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Fidaxomicin on the Single Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083627 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(50)		ICTRP: DRKS00007311	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: DRKS00007311. A Phase 1, Open Label, Randomized, Two-way Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Fidaxomicin on the Single Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007311 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(51)	NICO003785HE	ClinicalTrials.gov: NCT01818141	Hartford Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01818141. Study to Assess Inhibition of Spore Production in Patients With C. Difficile Infections: Fidaxomicin Versus Vancomycin [online]. Stand: 28.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818141 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(52)		ICTRP: NCT01818141	Hartford Hospital. ICTRP: NCT01818141. An Open-label, Randomized Study to Assess Inhibition of Spore Production in Patients With Clostridium Difficile Infections: Fidaxomicin Versus Vancomycin [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818141 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(53)	2819-CL-3001	ClinicalTrials.gov: NCT01813448	Astellas Pharma Global Development, Inc., ClinicalTrials.gov: NCT01813448. A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Fidaxomicin in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects [online]. Stand: 21.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813448 [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(54)		ICTRP: NCT01813448	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01813448. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Fidaxomicin in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813448 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(55)	FID-EC-0001 (FREEDOM)	ClinicalTrials.gov: NCT01775397	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01775397. A Post-marketing, Blinded Study to Investigate How Effective Fidaxomicin is Compared to Vancomycin in the Sustained Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults That Are Receiving Therapy to Suppress the Immune System (FREEDOM) [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775397 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(56)		EU Clinical Trials Register: 2012-000531-88	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-000531-88. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults Receiving Immunosuppressive Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000531-88 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(57)		ICTRP: NCT01775397	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT01775397. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults Receiving Immunosuppressive Therapy [online]. Stand: 20.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775397 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(58)	FID-EC-0001 (FREEDOM) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2012-000531-88-SE	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2012-000531-88-SE. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults Receiving Immunosuppressive Therapy. - Freedom Study [online]. Stand: 27.01.2014. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000531-88-SE [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(59)	5119-001 (DEFLECT-1)	ClinicalTrials.gov: NCT01691248	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT01691248. Safety and Efficacy of Fidaxomicin Versus Placebo for Prophylaxis Against Clostridium Difficile-Associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MK-5119-001) (DEFLECT-1) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691248 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(60)		ICTRP: NCT01691248	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT01691248. DEFLECT-1: A Phase 3b Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin for Prophylaxis Against Clostridium Difficile-Associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691248 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(61)	201109037	ClinicalTrials.gov: NCT01552668	Washington University School of Medicine. ClinicalTrials.gov: NCT01552668. Fidaxomicin to Prevent Clostridium Difficile Colonization [online]. Stand: 28.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552668 [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(62)		ICTRP: NCT01552668	Washington University School of Medicine. ICTRP: NCT01552668. The Effect of a Twice Daily, 200 mg Dose of Oral Fidaxomicin Compared to Placebo on Risk of Acquiring C. Difficile and Developing C. Difficile Infection (CDI) in High Risk Patients [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552668 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(63)	5119-019	ClinicalTrials.gov: NCT00468728	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT00468728. PAR-101/OPT-80 Versus Vancomycin for the Treatment of Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 21.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468728 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(64)		EU Clinical Trials Register: 2006-004291-12	Optimer Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2006-004291-12. A multi-national, multi-centre, double-blind, randomised, parallel group study to compare the safety and efficacy of 200mg PAR-101 taken q12h with 125mg Vancomycin taken q6h for ten days in subjects with Clostridium Difficile-associated diarrhea [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004291-12 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(65)		ICTRP: NCT00468728	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT00468728. A Double-Blind Study to Compare the Safety and Efficacy of PAR-101 to Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00468728 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(66)		ICTRP: EUCTR2006-004291-12-GB	Optimer Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: EUCTR2006-004291-12-GB. A multi-national, multi-centre, double-blind, randomised, parallel group study to compare the safety and efficacy of 200mg PAR-101 taken q12h with 125mg Vancomycin taken q6h for ten days in subjects with Clostridium Difficile-associated diarrhea - A double-blind, randomised study of PAR-101 vs vancomycin in CDAD [online]. Stand: 21.08.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004291-12-GB [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(67)	MK-5119-018	ClinicalTrials.gov: NCT00314951	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT00314951. Fidaxomicin Versus Vancomycin for the Treatment of Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) (MK-5119-018) [online]. Stand: 21.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314951 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(68)		ICTRP: NCT00314951	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT00314951. A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h With 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314951 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(69)	2014P002706	ClinicalTrials.gov: NCT02343328	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02343328. Placebo Controlled Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) for a First or Second Episode of C. Difficile Infection in Adults Using a Frozen Encapsulated Inoculum [online]. Stand: 13.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343328 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(70)	FMT-CDI-RCT	ClinicalTrials.gov: NCT02570477	Chinese University of Hong Kong. ClinicalTrials.gov: NCT02570477. FMT for Moderate to Severe CDI: A Randomised Study With Concurrent Stool Microbiota Assessment [online]. Stand: 26.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570477 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(71)	5119-022	ClinicalTrials.gov: NCT00097422	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT00097422. OPT-80 in Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 27.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097422 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(72)		ICTRP: NCT00097422	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT00097422. An Open-Label, Dose Ranging, Randomized Clinical Evaluation of OPT-80 in Patients With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097422 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(73)	MK-3415A-002 (MODIFY II)	ClinicalTrials.gov: NCT01513239	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT01513239. A Study of MK-6072 and MK-3415A in Participants Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MK-3415A-002) (MODIFY II) [online]. Stand: 05.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513239 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(74)		EU Clinical Trials Register: 2011-004994-94	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004994-94. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(75)	MK-3415A-001 (MODIFY I)	ClinicalTrials.gov: NCT01241552	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT01241552. A Study of MK-3415, MK-6072, and MK-3415A in Participants Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MK-3415A-001) (MODIFY I) [online]. Stand: 05.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241552 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(76)		EU Clinical Trials Register: 2011-004590-90	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004590-90. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004590-90 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(77)	MP-37-2020-5986 (TAPER-V)	ClinicalTrials.gov: NCT04138706	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. ClinicalTrials.gov: NCT04138706. Initial Vancomycin Taper for the Prevention of Recurrent Clostridium Difficile Infection (TAPER-V) [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138706 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
Ausschlussgrund E3			
(78)	MK-6072-001 (MODIFY III)	EU Clinical Trials Register: 2017-000070-11	Merck Sharp & Dohme Corp. EU Clinical Trials Register: 2017-000070-11. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Infusion of Bezlotoxumab (MK 6072, Human Monoclonal Antibody to C. difficile Toxin B) in Children Aged 1 to <18 Years Receiving Antibacterial Drug Treatment for C. difficile Infection (MODIFY III) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000070-11 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.

Selektion der Studien aus den Registern nach erwachsenen Patienten mit einer CDI, welche für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen als alternative Darreichungsform bei Schluckbeschwerden infrage kommen (Selektion 2)

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	Pro00081229	ClinicalTrials.gov: NCT03760484	University of Alberta. ClinicalTrials.gov: NCT03760484. Fecal Microbiota Transplant (FMT) Plus Fidaxomicin for Severe or Fulminant Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 01.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760484 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(2)		ICTRP: NCT03760484	University of Alberta. ICTRP: NCT03760484. Serial Fecal Microbiota Transplant (FMT) Plus Fidaxomicin in the Treatment of Severe or Fulminant Clostridium Difficile Infection, With Detailed Characterization in Microbiota, Metabolomics and Host Immune Response [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03760484 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(3)	14-2257	ClinicalTrials.gov: NCT02464306	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02464306. Fidaxomicin Versus Standard of Care Therapy in Solid Organ Transplant Recipients With Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 08.06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464306 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(4)		ICTRP: NCT02464306	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02464306. Fidaxomicin Versus Standard of Care Therapy in Solid Organ Transplant Recipients With Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 10.09.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02464306 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(5)	14/NW/1398	ClinicalTrials.gov: NCT02461901	Wilcox, M. ClinicalTrials.gov: NCT02461901. Does Fidaxomicin Therapy Reduce Spread of Clostridium Difficile? [online]. Stand: 09.05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461901 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(6)		ICTRP: NCT02461901	Wilcox, M. ICTRP: NCT02461901. Does Using Fidaxomicin to Treat Clostridium Difficile Infection (CDI) Reduce the Recovery of C. Difficile From Patients' Faeces, Skin and Their Immediate Environment, Compared to Treatment With Vancomycin or Metronidazole? [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461901 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(7)	2819-MA-1003 (PROFILE)	ClinicalTrials.gov: NCT02437591	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02437591. Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects With Clostridium Difficile Infection (CDI) (PROFILE) [online]. Stand: 15.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437591 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(8)		EU Clinical Trials Register: 2014-003002-32	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2014-003002-32. Open label study to evaluate the pharmacokinetics of fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects with Clostridium difficile Infection (CDI) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003002-32 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(9)		ICTRP: NCT02437591	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT02437591. Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects With Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437591 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(10)		ICTRP: EUCTR2014-003002-32-CZ	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2014-003002-32-CZ. Open label study to evaluate the pharmacokinetics of fidaxomicin in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Subjects with Clostridium difficile Infection (CDI) - PROFILE [online]. Stand: 19.12.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003002-32-CZ [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(11)	CDI.FIDAXOMIC IN.1	ClinicalTrials.gov: NCT02395848	McMaster University. ClinicalTrials.gov: NCT02395848. Efficacy of 30-day Duration of Fidaxomicin for Recurrent C. Difficile Infection [online]. Stand: 05.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395848 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(12)		ICTRP: NCT02395848	McMaster University. ICTRP: NCT02395848. Prospective, Open-label Trial to Evaluate Efficacy of 30-day Duration of Fidaxomicin in Patients With Recurrent C. Difficile Infection [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395848 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(13)	FR-FID-NI-001 (DAFNE)	ClinicalTrials.gov: NCT02214771	Astellas Pharma S.A.S. ClinicalTrials.gov: NCT02214771. Description of the Use of fidAxomicin in Hospitalized Patients With Documented Clostridium difficile iNfection and of the managEment of These Patients (DAFNE) [online]. Stand: 12.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214771 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(14)		ICTRP: NCT02214771	Astellas Pharma S.A.S. ICTRP: NCT02214771. Description of the Use of fidAxomicin in Hospitalized Patients With Documented Clostridium difficile iNfection and of the managEment of These Patients (DAFNE Study) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02214771 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(15)	Pro00043361	ClinicalTrials.gov: NCT02057198	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02057198. Impact of Oral Antibiotic Treatment on C. Difficile (C-Diff) [online]. Stand: 02.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057198 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(16)		ICTRP: NCT02057198	Duke University. ICTRP: NCT02057198. Exploratory Study of Impact of Oral Metronidazole, Vancomycin and Fidaxomicin on the Extent and Quantity of Host Carriage and Environmental Contamination With C. Difficile [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057198 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(17)	5119-010	ClinicalTrials.gov: NCT01591863	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT01591863. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591863 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(18)		EU Clinical Trials Register: 2013-001448-75	Optimer Pharmaceutical, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-001448-75. A Phase 2A, Multi-Center, Open-Label, Uncontrolled Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of fidaxomicin Oral Suspension or Tablets in Pediatric Subjects With Clostridium difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001448-75 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(19)		ICTRP: NCT01591863	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT01591863. A Phase 2A, Multi-Center, Open-Label, Uncontrolled Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fidaxomicin Oral Suspension or Tablets in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591863 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(20)	2819-CL-0204 (DAISY)	ClinicalTrials.gov: NCT01533844	Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT01533844. To Determine the Feasibility of a Fidaxomicin Study in Neonates and to Assess C. Difficile (Clostridium Difficile) Involvement in the Pathogenesis (DAISY) [online]. Stand: 04.03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533844 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(21)		ICTRP: NCT01533844	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01533844. An Observational, Non-interventional Study to Determine the Role of Clostridium Difficile in the Pathogenesis of Disease Observed in Neonates and to Investigate the Feasibility of a Potential Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Fidaxomicin Oral Suspension in Neonates With Clostridium Difficile Associated Disease (CDAD) [online]. Stand: 16.03.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533844 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(22)	CL01 (SPECIFY)	ClinicalTrials.gov: NCT02573571	University of Athens. ClinicalTrials.gov: NCT02573571. Personalized Needs in Clostridium Difficile Infections (SPECIFY) [online]. Stand: 05.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573571 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(23)	1410006671 (STOOL)	ClinicalTrials.gov: NCT02403622	Microbiome Health Research Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02403622. Safety of FMT: OpenBiome Outcomes and Longitudinal Follow-up (STOOL) for Recurrent Clostridium Difficile Infection (STOOL) [online]. Stand: 16.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403622 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(24)	PRO18110022	ClinicalTrials.gov: NCT04070352	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: NCT04070352. Evaluation of Fidaxomicin in the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070352 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(25)		ICTRP: NCT04070352	University of Pittsburgh. ICTRP: NCT04070352. Evaluation of Fidaxomicin in the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 09.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070352 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(26)	2819-CL-0202 (SUNSHINE)	ClinicalTrials.gov: NCT02218372	Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT02218372. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin (Oral Suspension or Tablets) and Vancomycin (Oral Liquid or Capsules) in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) (SUNSHINE) [online]. Stand: 15.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218372 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(27)		EU Clinical Trials Register: 2013-000508-40	Astellas Pharma Europe B.V. EU Clinical Trials Register: 2013-000508-40. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000508-40 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(28)		ICTRP: EUCTR2013-000508-40-DE	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2013-000508-40-DE. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridium difficile-associated Diarrhea [online]. Stand: 01.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000508-40-DE [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(29)		ICTRP: DRKS00008995	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: DRKS00008995. 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea - SUNSHINE [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008995 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(30)	MK-6072-001 (MODIFY III)	EU Clinical Trials Register: 2017-000070-11	Merck Sharp & Dohme Corp. EU Clinical Trials Register: 2017-000070-11. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Infusion of Bezlotoxumab (MK 6072, Human Monoclonal Antibody to C. difficile Toxin B) in Children Aged 1 to <18 Years Receiving Antibacterial Drug Treatment for C. difficile Infection (MODIFY III) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000070-11 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(31)	Merck Fidaxo	ClinicalTrials.gov: NCT02692651	University of Michigan. ClinicalTrials.gov: NCT02692651. A Comparison of Fidaxomicin and Vancomycin in Patients With CDI Receiving Antibiotics for Concurrent Infections [online]. Stand: 29.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692651 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(32)		ICTRP: NCT02692651	University of Michigan. ICTRP: NCT02692651. A Comparison of Fidaxomicin and Oral Vancomycin for the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) in Hospitalized Patients Receiving Concomitant Antibiotics for the Treatment of Concurrent Systemic Infections [online]. Stand: 09.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692651 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(33)	596 (OpTION)	ClinicalTrials.gov: NCT02667418	VA Office of Research and Development. ClinicalTrials.gov: NCT02667418. Optimal Treatment for Recurrent Clostridium Difficile (OpTION) [online]. Stand: 18.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667418 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(34)		ICTRP: NCT02667418	VA Office of Research and Development. ICTRP: NCT02667418. CSP #596 - Optimal Treatment for Recurrent Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667418 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(35)	IIS-000116	ClinicalTrials.gov: NCT02355938	Baylor College of Medicine. ClinicalTrials.gov: NCT02355938. Use Of Oral Fidaxomicin Vs. Oral Vancomycin For Clostridium Difficile Infection In Patients With Spinal Cord Injury [online]. Stand: 13.10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355938 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(36)		ICTRP: NCT02355938	Baylor College of Medicine. ICTRP: NCT02355938. Role of Fidaxomicin in a Patient Population With Problematic Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 24.10.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02355938 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.

#	Studennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(37)	2819-CL-2003	ClinicalTrials.gov: NCT02083627	Astellas Pharma Europe B.V. ClinicalTrials.gov: NCT02083627. A Study to Assess the Effects of Multiple Doses of Fidaxomicin on a Single Dose of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 21.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083627 [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(38)		ICTRP: NCT02083627	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02083627. A Phase 1, Open Label, Randomized, Two-way Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Fidaxomicin on the Single Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083627 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(39)		ICTRP: DRKS00007311	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: DRKS00007311. A Phase 1, Open Label, Randomized, Two-way Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Fidaxomicin on the Single Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007311 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(40)	NICO003785HE	ClinicalTrials.gov: NCT01818141	Hartford Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01818141. Study to Assess Inhibition of Spore Production in Patients With C. Difficile Infections: Fidaxomicin Versus Vancomycin [online]. Stand: 28.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818141 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(41)		ICTRP: NCT01818141	Hartford Hospital. ICTRP: NCT01818141. An Open-label, Randomized Study to Assess Inhibition of Spore Production in Patients With Clostridium Difficile Infections: Fidaxomicin Versus Vancomycin [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818141 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(42)	2819-CL-3001	ClinicalTrials.gov: NCT01813448	Astellas Pharma Global Development, Inc., ClinicalTrials.gov: NCT01813448. A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Fidaxomicin in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects [online]. Stand: 21.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813448 [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(43)		ICTRP: NCT01813448	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01813448. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Fidaxomicin in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813448 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.
(44)	5119-001 (DEFLECT-1)	ClinicalTrials.gov: NCT01691248	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT01691248. Safety and Efficacy of Fidaxomicin Versus Placebo for Prophylaxis Against Clostridium Difficile-Associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MK-5119-001) (DEFLECT-1) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691248 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(45)		ICTRP: NCT01691248	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT01691248. DEFLECT-1: A Phase 3b Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin for Prophylaxis Against Clostridium Difficile-Associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691248 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(46)	201109037	ClinicalTrials.gov: NCT01552668	Washington University School of Medicine. ClinicalTrials.gov: NCT01552668. Fidaxomicin to Prevent Clostridium Difficile Colonization [online]. Stand: 28.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552668 [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.
(47)		ICTRP: NCT01552668	Washington University School of Medicine. ICTRP: NCT01552668. The Effect of a Twice Daily, 200 mg Dose of Oral Fidaxomicin Compared to Placebo on Risk of Acquiring C. Difficile and Developing C. Difficile Infection (CDI) in High Risk Patients [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552668 [Zugriff: 03.02.2020]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(48)	FID-EC-0001 (FREEDOM)	ClinicalTrials.gov: NCT01775397	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01775397. A Post-marketing, Blinded Study to Investigate How Effective Fidaxomicin is Compared to Vancomycin in the Sustained Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults That Are Receiving Therapy to Suppress the Immune System (FREEDOM) [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775397 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(49)		EU Clinical Trials Register: 2012-000531-88	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-000531-88. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults Receiving Immunosuppressive Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000531-88 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(50)		ICTRP: NCT01775397	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT01775397. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults Receiving Immunosuppressive Therapy [online]. Stand: 20.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775397 [Zugriff: 03.02.2020]. 2020.
(51)		ICTRP: EUCTR2012-000531-88-SE	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2012-000531-88-SE. A Phase IIIb/IV Randomized, Controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Fidaxomicin to Vancomycin in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in Adults Receiving Immunosuppressive Therapy. - Freedom Study [online]. Stand: 27.01.2014. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000531-88-SE [Zugriff: 03.02.2020]. 2014.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(52)	SMT19969/C003	ClinicalTrials.gov: NCT02784002	Summit Therapeutics. ClinicalTrials.gov: NCT02784002. A Study of Ridinilazole (SMT19969) Compared With Fidaxomicin for the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 12.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784002 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(53)		EU Clinical Trials Register: 2013-005483-25	Summit (Oxford) Limited. EU Clinical Trials Register: 2013-005483-25. A Phase II, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Clinical Study to Investigate the Safety and Efficacy of SMT19969 (200 mg BID) for 10 days Compared with Fidaxomicin (200 mg BID) for 10 days for the Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005483-25 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(54)		ICTRP: NCT02784002	Summit Therapeutics. ICTRP: NCT02784002. A Phase II, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Clinical Study to Investigate the Safety and Efficacy of SMT19969 (200mg BID) for 10 Days Compared With Fidaxomicin (200 mg BID) for 10 Days for the Treatment of Clostridium Difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784002 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(55)		ICTRP: EUCTR2013-005483-25-GB	Summit (Oxford) Limited. ICTRP: EUCTR2013-005483-25-GB. A Phase II, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Clinical Study to Investigate the Safety and Efficacy of SMT19969 (200 mg BID) for 10 days Compared with Fidaxomicin (200 mg BID) for 10 days for the Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005483-25-GB [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(56)	FACIT	ClinicalTrials.gov: NCT02743234	University of Aarhus. ClinicalTrials.gov: NCT02743234. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium Difficile Infection (FACIT) [online]. Stand: 15.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743234 [Zugriff: 03.02.2020]. 2016.
(57)		EU Clinical Trials Register: 2015-003004-24	Aarhus University Hospital. EU Clinical Trials Register: 2015-003004-24. Faecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003004-24 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(58)		ICTRP: NCT02743234	University of Aarhus. ICTRP: NCT02743234. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium Difficile Infection [online]. Stand: 28.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743234 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(59)		ICTRP: EUCTR2015-003004-24-DK	Aarhus University Hospital. ICTRP: EUCTR2015-003004-24-DK. Faecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection - FMT [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003004-24-DK [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.
(60)	2819-MA-1002 (EXTEND)	ClinicalTrials.gov: NCT02254967	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02254967. A Phase IIIB/IV Study to Compare the Efficacy of Vancomycin Therapy to Extended Duration of Fidaxomicin Therapy in the Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection (CDI) in an Older Population (EXTEND) [online]. Stand: 14.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254967 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(61)		EU Clinical Trials Register: 2013-004619-31	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2013-004619-31. A phase IIIB/IV randomized, controlled, open label, parallel group study to compare the efficacy of vancomycin therapy to extended duration fidaxomicin therapy in the sustained clinical cure of Clostridium difficile Infection in an older population [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004619-31 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(62)		ICTRP: NCT02254967	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT02254967. A Phase IIIB/IV Randomized, Controlled, Open-label, Parallel Group Study to Compare the Efficacy of Vancomycin Therapy to Extended Duration Fidaxomicin Therapy in the Sustained Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection in an Older Population [online]. Stand: 26.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254967 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(63)	2819-MA-1002 (EXTEND) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-004619-31-SE	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2013-004619-31-SE. A phase IIIb/IV randomized, controlled, open label, parallel group study to compare the efficacy of vancomycin therapy to extended duration fidaxomicin therapy in the sustained clinical cure of Clostridium difficile Infection in an older population - EXTEND [online]. Stand: 22.05.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004619-31-SE [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(64)	2819-CL-3002	ClinicalTrials.gov: NCT02179658	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02179658. A Study to Compare Safety and Efficacy of OPT-80(Fidaxomicin) With Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179658 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(65)		ICTRP: NCT02179658	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02179658. OPT-80 Phase III Study -A Multi-center, Double Blinded, Randomized, Parallel Group Study To Compare The Safety, Pharmacokinetics And Efficacy of OPT-80 With Vancomycin In Subjects With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 09.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179658 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(66)	5119-019	ClinicalTrials.gov: NCT00468728	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT00468728. PAR-101/OPT-80 Versus Vancomycin for the Treatment of Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 21.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468728 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(67)		EU Clinical Trials Register: 2006-004291-12	Optimer Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2006-004291-12. A multi-national, multi-centre, double-blind, randomised, parallel group study to compare the safety and efficacy of 200mg PAR-101 taken q12h with 125mg Vancomycin taken q6h for ten days in subjects with Clostridium Difficile-associated diarrhea [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004291-12 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.
(68)		ICTRP: NCT00468728	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT00468728. A Double-Blind Study to Compare the Safety and Efficacy of PAR-101 to Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00468728 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(69)	5119-019 (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2006-004291-12-GB	Optimer Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: EUCTR2006-004291-12-GB. A multi-national, multi-centre, double-blind, randomised, parallel group study to compare the safety and efficacy of 200mg PAR-101 taken q12h with 125mg Vancomycin taken q6h for ten days in subjects with Clostridium Difficile-associated diarrhea - A double-blind, randomised study of PAR-101 vs vancomycin in CDAD [online]. Stand: 21.08.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004291-12-GB [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(70)	MK-5119-018	ClinicalTrials.gov: NCT00314951	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT00314951. Fidaxomicin Versus Vancomycin for the Treatment of Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) (MK-5119-018) [online]. Stand: 21.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314951 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(71)		ICTRP: NCT00314951	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT00314951. A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h With 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314951 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(72)	2014P002706	ClinicalTrials.gov: NCT02343328	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02343328. Placebo Controlled Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) for a First or Second Episode of C. Difficile Infection in Adults Using a Frozen Encapsulated Inoculum [online]. Stand: 13.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343328 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(73)	FMT-CDI-RCT	ClinicalTrials.gov: NCT02570477	Chinese University of Hong Kong. ClinicalTrials.gov: NCT02570477. FMT for Moderate to Severe CDI: A Randomised Study With Concurrent Stool Microbiota Assessment [online]. Stand: 26.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570477 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(74)	MP-37-2020-5986 (TAPER-V)	ClinicalTrials.gov: NCT04138706	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. ClinicalTrials.gov: NCT04138706. Initial Vancomycin Taper for the Prevention of Recurrent Clostridium Difficile Infection (TAPER-V) [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138706 [Zugriff: 03.02.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(75)	FMTREAT	ClinicalTrials.gov: NCT03053505	Sejterrapia Kozpont Kft. ClinicalTrials.gov: NCT03053505. A Novel Faecal Microbiota Transplantation System for Treatment of Primary and Recurrent Clostridium Difficile Infection (FMTREAT) [online]. Stand: 30.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053505 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(76)		ICTRP: NCT03053505	Sejterrapia Kozpont Kft. ICTRP: NCT03053505. Two-arm, Interventional, Prospective, Open-label, Multi-center Trial to Evaluate the Safety & Effectiveness of FMT for Treatment of Adult Patients With Primary or Recurrent CDI, Using a Novel, Standardized Microbiota Transplantation System [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053505 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(77)	5119-022	ClinicalTrials.gov: NCT00097422	Optimer Pharmaceuticals LLC. ClinicalTrials.gov: NCT00097422. OPT-80 in Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 27.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097422 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(78)		ICTRP: NCT00097422	Optimer Pharmaceuticals LLC. ICTRP: NCT00097422. An Open-Label, Dose Ranging, Randomized Clinical Evaluation of OPT-80 in Patients With Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097422 [Zugriff: 03.02.2020]. 2017.
(79)	MK-3415A-002 (MODIFY II)	ClinicalTrials.gov: NCT01513239	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT01513239. A Study of MK-6072 and MK-3415A in Participants Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MK-3415A-002) (MODIFY II) [online]. Stand: 05.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513239 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(80)		EU Clinical Trials Register: 2011-004994-94	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004994-94. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to C. difficile toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for C. difficile Infection (MODIFY II) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(81)	MK-3415A-001 (MODIFY I)	ClinicalTrials.gov: NCT01241552	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT01241552. A Study of MK-3415, MK-6072, and MK-3415A in Participants Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MK-3415A-001) (MODIFY I) [online]. Stand: 05.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241552 [Zugriff: 03.02.2020]. 2018.
(82)		EU Clinical Trials Register: 2011-004590-90	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004590-90. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin A), MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium difficile toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to Clostridium difficile toxin A and toxin B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium difficile Infection [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004590-90 [Zugriff: 03.02.2020]. 0000.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die SUNSINE-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die SUNSHINE-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bei pädiatrischen Studienteilnehmern (unter 18 Jahre) mit bestätigter <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziiierter Diarrhö (CDAD). In den USA konnten Kleinkinder erst ab einem Alter von 6 Monaten eingeschlossen werden. <u>Primäres Zielkriterium</u> Untersuchung des klinischen Ansprechens auf Fidaxomicin (als Granulat für Suspension oder Tablette) versus Vancomycin (als orale Lösung oder Kapsel) bei pädiatrischen Patienten mit CDAD von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren. <u>Sekundäres Zielkriterium</u> Untersuchung der Rekurrenz / des anhaltenden klinischen Ansprechens und der Sicherheit von Fidaxomicin und Vancomycin bei pädiatrischen Patienten mit CDAD von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren, sowie der Schmackhaftigkeit (Akzeptanz) der oralen Suspensionsformulierung von Fidaxomicin. In Übereinstimmung mit den wesentlichen verbindlichen Elementen des pädiatrischen Prüfplans (<i>Pediatric Investigational Plan</i>; PIP) war eines der Ziele, dass die Sicherheit von Fidaxomicin und Vancomycin am Ende der Studienbehandlung (Tag 10) verglichen wurde.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von Fidaxomicin (über 10 Tage als orale Suspension oder Tabletten, alle 12 Stunden) versus Vancomycin (über 10 Tage als orale Lösung oder Kapsel, alle 6 Stunden) bei Patienten unter 18 Jahren mit bestätigter <i>Clostridioides-difficile</i> -assoziiierter Diarrhö (CDAD). In den USA konnten Kleinkinder erst ab einem Alter von 6 Monaten eingeschlossen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 2:1 (Fidaxomicin : Vancomycin), stratifiziert nach Altersgruppen, mit 100 Patienten im Fidaxomicin-Arm versus 48 Patienten im Vancomycin-Arm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll datiert auf den 17. September 2013. Insgesamt wurden während der verblindeten Studienzeit vier Protokolländerungen durchgeführt, eine nicht-substanzielle und drei substanzielle Änderungen. <u>Amendment 1 (Nicht-substanzielles Amendment 1) vom 05. Juni 2014</u> Dem Protokoll wurden nicht-substanzielle Änderungen hinzugefügt, um • die Kontaktdaten und Definition des Personals des Hauptsponsors zu aktualisieren; • die geplante Studiendauer zu aktualisieren; • die Übersicht über das Studiendesign in Bezug auf Plasma- und Stuhlproben sowie die Konzentration von Arzneimitteln in Stuhlproben zu aktualisieren und zu definieren; • das Einschlusskriterium Nr. 3 zu aktualisieren, indem „Einschluss“ (<i>enrollment</i>) durch „Screening“ ersetzt wurde; • die statistischen Methoden zu aktualisieren; • den Zeitplan für die Beurteilungen zu aktualisieren. Es wurden zwei Zeitpunkte für die Dosierung der Studienmedikation von Tag 2 bis Tag 4 und Tag 5 bis Tag 10 hinzugefügt, die versehentlich im ursprünglichen Zeitplan weggelassen wurden. Weiterhin wurden die Vitalzeichen und körperliche Untersuchung bei der Visite zum Studienende (<i>end of study</i>; EOS) entfernt und „EOS-Visite“ (<i>EOS visit</i>) zu „EOS-TC / Visite“ (<i>EOS TC/visit</i>) umbenannt; • den Hintergrund der Studie zu verdeutlichen, indem die Gründe für die Verwendung von Vancomycin als Vergleichspräparat erläutert wurden; • die Risiko-Nutzen-Bewertung zu aktualisieren, nun basierend auf der aktualisierten Prüfarztbroschüre (<i>Investigator's Brochure</i>) Version 9.3; • die Dosierungsrationale zu aktualisieren, indem eine Referenz auf die Fachinformation von Vancomycin hinzugefügt sowie der Abschnitt zu pharmakokinetischen Studiendaten angepasst wurde; • den Abschnitt über Prüfpräparat und Vergleichspräparat zu aktualisieren: Abgabe der Fidaxomicin-Suspension und Vancomycin-Lösung. Die Herstellung der Fidaxomicin-Suspension oder der Vancomycin-Lösung durfte von einer Apotheke oder einem qualifizierten Beauftragten (basierend auf den Anforderungen des jeweiligen Landes) erfolgen; • spezifischere Anweisungen zur Verblindung hinzuzufügen; • die Bestimmung der Behandlungskonformität zu aktualisieren, mit der Änderung von volumenbasiert auf gewichtsbezogen; • den Abschnitt zu demografischen Daten zu aktualisieren, indem die Erfassung des Geburtsdatums entfernt wurde; • den Abschnitt zur Diagnose der Zielkrankheit zu aktualisieren, indem die Erhebung einer detaillierten Diarrhö-Historie und von Risikofaktoren hinzugefügt wurden;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- die Beurteilung der Wirksamkeit zu aktualisieren, indem die Dokumentation der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö oder eines ungeformten Stuhlgangs hinzugefügt wurde; - die Laborauswertungen zu aktualisieren, indem segmentkernige neutrophile Granulozyten sowie stabkernige neutrophile Granulozyten hinzugefügt und Phosphat sowie Harnsäure entfernt wurden; - die körperliche Untersuchung zu aktualisieren, da sie nicht mehr bei Studienende (EOS) durchgeführt werden sollte; - die Erhebung von CDAD-Anzeichen und -Symptomen hinzuzufügen; - die Risiko-Nutzen-Bewertung und Definition unerwünschter Ereignisse (UEs) zu aktualisieren, indem erhöhte Harnsäurewerte im Blut und Hypophosphatämie aus der Liste der unerwünschten Ereignisse von Interesse entfernt wurden; - die Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) zu aktualisieren, indem die Arzneimittelinteraktion zur Liste der besonderen Situationsereignisse hinzugefügt wurde; - Einzelheiten hinsichtlich der Schmackhaftigkeit (Akzeptanz) zu definieren; - die Datenerfassung zu aktualisieren, indem Blutproben zur Messung der Arzneimittelkonzentration zum Absatz, in welchem eine separate Datenbank erwähnt wird, die für verblindete Mitarbeiter zugänglich ist, hinzugefügt wurde; und - Überarbeitungen hinsichtlich der Konsistenz und andere geringfügige administrative Korrekturen vorzunehmen. <u>Amendment 2 (Substanzielles Amendment 1) vom 21. November 2014</u> Der Zweck dieses Amendments bestand darin, eine wesentliche Änderung bezüglich der Studienpopulation zu beschreiben, welche einem Beschluss der Europäischen Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>; EMA) (P/0264/2014) vom 03.10.2014 hinsichtlich der Akzeptanz einer Modifizierung des vereinbarten pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) folgte, um die Studie für Probanden von Geburt an zu öffnen. - Im gesamten Protokoll wurde die Altersklasse „< 6 Monate“ in „von Geburt“ geändert. Nicht-substanzielle Änderungen wurden am Protokoll vorgenommen, um: - die Kontaktdaten des Auftragsforschungsinstituts (<i>Contract Research Organization</i>; CRO) für die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sowie des Ansprechpartners der klinischen Forschung zu aktualisieren; - einen Textabschnitt über die gleichzeitige Verabreichung eines P-Glykoprotein-Inhibitors zur Einleitung hinzuzufügen; - den Begriff „Schmackhaftigkeit“ den Studienzielen hinzuzufügen; - die Anzahl der Studienzentren auf etwa 65 bis 80 Zentren zu aktualisieren; „Schmackhaftigkeit“ von einem explorativen Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt zu ändern sowie Kulturen durch Proben im explorativen mikrobiologischen Endpunkt zu ersetzen; - die statistische Methodik in einigen Abschnitten zu aktualisieren;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- den Zeitplan der Bewertungen zu aktualisieren, indem „Follow-up-Visite“ (<i>Follow-up visit</i>) in „Follow-up-Telefonat“ (<i>Follow-up TC</i>) geändert wurde; - die zeitliche Spanne für einen positiven CDAD-Nachweis zu aktualisieren, indem diese von innerhalb 48 Stunden auf innerhalb 72 Stunden vor Randomisierung geändert wurde; - die Risiko-Nutzen-Bewertung zu aktualisieren, indem ein Textabschnitt zu Kindern jünger als 6 Monate und zu Überempfindlichkeitsreaktionen hinzugefügt wurde; - eine gewichtsabhängige Dosierungsanweisung für die orale Suspension von Fidaxomicin und die orale Lösung mit Vancomycin hinzuzufügen; - die spezifischen unerwünschten Ereignisse von Interesse zu aktualisieren und die mangelnde Wirksamkeit den besonderen Situationsereignissen hinzuzufügen; und - Änderungen hinsichtlich der Konsistenz und andere geringfügige administrative Korrekturen vorzunehmen. <u>Amendment 3 (Substanzielles Amendment 2) vom 21. Juli 2015</u> Nach der Einreichung der Protokollversion 2.0 (substanzielles Amendment 1) vom 21. November 2014, verbunden mit der Ausweitung der Einschlusskriterien zur Öffnung der Studie für Kinder von Geburt an, kamen seitens der <i>U.S. Food and Drug Administration</i> (FDA) Bedenken hinsichtlich der Erweiterung des Einschlusses von Kindern, welche jünger als sechs Monate sind, auf, da dies zur Folge haben könne, dass Probanden eingeschlossen würden, die zwar besiedelt, aber nicht mit <i>C. difficile</i> infiziert sind. Da die FDA einen Verzicht auf die Entwicklung von Fidaxomicin für Kinder von der Geburt bis zu einem Alter von sechs Monaten aufgrund der Bedenken hinsichtlich der Diagnose in dieser Altersgruppe gewährt hatte, wurden Probanden von der Geburt bis zu einem Alter von jünger als sechs Monaten in US-Studienzentren nicht eingeschlossen. - Das Einschlusskriterium Nr. 2 wurde revidiert, um zu spezifizieren, dass in den USA die Probanden nur im Alter zwischen ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren eingeschlossen werden konnten. Nicht-substanzielle Änderungen wurden am Protokoll vorgenommen, um: - die Sicherheitsberichterstattung zu aktualisieren, indem die Berichterstattung an delegierte Auftragsforschungsinstitute nur für nordamerikanische Zentren entfernt wurde; - die Kontaktdaten der klinischen Forschung zu aktualisieren; - die geplante Studiendauer auf Basis der zu erwartenden Rekrutierungsrate auszuweiten; - das Studiendesign zu aktualisieren / überarbeiten, sodass, mit Ausnahme der USA, Probanden von Geburt an anstatt ≥ 6 Monate untersucht werden dürfen; - das Studiendesign zur Darreichung von Fidaxomicin-Tabletten bei Probanden ab einem Alter von „≥ 6 Jahren“ statt „von Geburt an“ zu aktualisieren / überarbeiten; - die Begleitmedikation zu aktualisieren, einschließlich der Dokumentation der aktuellsten Verabreichung von Fidaxomicin oder jeglichem anderen Makrolidantibiotikum im elektronischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfbogen (eCRF); - den Abbruch einzelner Studienteilnehmer sowie die Terminologie in Übereinstimmung mit einem neuen Prozess für Protokollabweichung zu aktualisieren; - den Anweisungstext zur Meldung bestimmter Ereignisse als UEs, basierend auf den Anforderungen auf lokaler Ebene, hinzuzufügen; und - Änderungen hinsichtlich der Konsistenz und andere geringfügige administrative Korrekturen vorzunehmen. <u>Amendment 4 (Substanzielles Amendment 3) für Frankreich vom 06. November 2015</u> Nach der Einreichung der Protokollversion 3.0 (substanzielles Amendment 3) vom 21. Juli 2015 äußerte die <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i> (ANSM) Bedenken hinsichtlich des Einschlusses von Probanden mit einem Gewicht von weniger als 2,5 kg. Die ANSM erklärte, dass für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 2,5 kg die Dosierungen von Vancomycin und Fidaxomicin für diese Studie höher als empfohlen wären (40 mg/kg pro Tag für Vancomycin und 32 mg/kg pro Tag für Fidaxomicin) sei. Es fehle an Angaben zur Exposition beim Menschen für Früh- und Neugeborene. - Das Ausschlusskriterium Nr. 8 wurde hinzugefügt, um Personen mit einem Gewicht von 2,5 kg auszuschließen. <u>Amendments und Studiendurchführung</u> Diese Änderungen des Protokolls wurden im Anschluss an maßgebliche Genehmigungen implementiert. Es wurden keine Probanden basierend auf dem Originalprotokoll in die Studie eingeschlossen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Probanden alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen. <u>Einschlusskriterien</u> Der Proband kam für die Studienteilnahme in Frage, falls alle der folgenden Kriterien zutrafen: - Eine von der Institutionellen Prüfungskommission (<i>Institutional Review Board</i> (IRB)) / unabhängigen Ethikkommission (<i>Independent Ethics Committee</i> (IEC)) genehmigte schriftliche Einverständniserklärung / Zustimmung (sofern zutreffend) und Datenschutzerklärung gemäß nationaler Vorschriften (z. B. HIPAA-Zulassung für US-Zentren) musste vom Studienteilnehmer oder dessen gesetzlich bevollmächtigtem Vertreter vor allen studienbezogenen Verfahren (einschließlich des Absetzens unzulässiger Medikamente, sofern zutreffend) vorgelegt werden. - Männliche und weibliche Probanden vom Zeitpunkt der Geburt (Amendment 2) bis < 18 Jahre bzw. in den USA ab ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre (Amendment 3). - Probanden mit einer CDAD-Diagnose gemäß lokaler

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Diagnosekriterien. Mindestens innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung sollte entweder der Nachweis von Toxin A und / oder Toxin B im Stuhl positiv sein oder ein positiver Nachweis von toxischen <i>C. difficile</i>-Stämmen im Stuhl vorliegen und bei - Neugeborenen (Amendment 2) bis zu einem Alter von < 2 Jahren: wässrige Diarrhö innerhalb von 24 Stunden vor dem <i>Screening</i> (Amendment 1); - Probanden zwischen ≥ 2 Jahren und < 18 Jahren: ≥ 3 ungeformte Stuhlgänge in den letzten 24 Stunden vor dem <i>Screening</i> (Amendment 1). - Bei Probanden < 5 Jahre: negativer Rotavirus-Test. - Probandinnen im gebärfähigen Alter: - negativer Urin-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> und - Verzicht auf sexuelle Aktivität für die Dauer der Studie oder - Verwendung von zwei Methoden zur Empfängnisverhütung (unter denen mindestens eine Barriere-methode sein musste) beginnend vom Zeitpunkt des <i>Screenings</i> sowie während der gesamten Studiendauer bis einschließlich 28 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation. Zulässige Formen der Empfängnisverhütung waren: - Etablierte Anwendung oraler, injizierter oder implantierter hormoneller Verhütungsmethoden; - Einsetzen eines Intrauterin-pessars oder eines Intrauterin-systems; - Barrieremethoden: Kondom oder Verhütungskappe (Diaphragma oder Gebärmutterhals- / Gewölbekappen) mit spermizidem/r Schaum / Gel / Film / Creme / Zäpfchen. - Probandinnen durften beim <i>Screening</i> oder während des gesamten Studienzeitraums sowie bis 28 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation nicht stillen. - Probandinnen durften ab dem Zeitpunkt des <i>Screenings</i> während des gesamten Studienzeitraums sowie bis 28 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation keine Eizellen spenden. - Der Proband stimmte zu, während der Studienteilnahme nicht an einer anderen interventionellen Studie (mit Ausnahme von Studien gemäß Ausschlusskriterium 6) teilzunehmen. Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. <u>Ausschlusskriterien</u> Der Proband kam für die Studienteilnahme nicht in Frage, sobald eines der folgenden Kriterien zutraf: - Gleichzeitige Anwendung von Metronidazol, oralem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation						
		Vancomycin oder jeglicher anderen Antibiotika-Behandlungen gegen CDAD. Sofern der Prüfarzt die klinische Notwendigkeit zum Behandlungsbeginn vor Kenntnis des Laborergebnisses für toxische <i>C. difficile</i>-Stämme sah, dann war eine Behandlung bis zu vier Dosen, jedoch nicht länger als 24 Stunden unter Metronidazol, oralem Vancomycin oder einer anderen wirksamen Behandlung gegen CDAD erlaubt. - Der Proband litt unter einer pseudomembranösen Kolitis, einer fulminanten Kolitis, einem toxischen Megakolon oder einem Ileus. - Der Proband hatte in der Vergangenheit eine entzündliche Darmerkrankung (z. B. Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn). - Der Proband hatte Diarrhö, die durch einen anderen Grund als <i>C. difficile</i> verursacht wurde (z. B. Infektionen, Infestationen, Arzneimittel). - Der Proband wies eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fidaxomicin, Vancomycin oder deren Trägerstoffen oder gegenüber Teicoplanin auf. - Der Proband hatte innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening eine Prüftherapie erhalten, mit der Ausnahme von Studien, welche primär eine Krebstherapie untersuchen, welche aber keine neuartigen klinischen Prüfpräparate beinhalten und nicht die Beurteilung der Diarrhö beeinflussen. - Der Proband war in einer Verfassung, die ihn nach Ansicht des Prüfarztes für die Studienteilnahme ungeeignet erscheinen ließ. - Nur für Frankreich gültig: der Patient hatte ein Gewicht von < 2,5 kg (Amendment 4). Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.						
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multinationale, multizentrische Studie wurde an 74 Studienzentren in elf Ländern in Nordamerika und Europa durchgeführt:[†] USA (23), Polen (9), Frankreich (7), Deutschland (7), Rumänien (6), Ungarn (5), Spanien (5), Italien (4), Belgien (3), Kanada (3) und Slowakei (2). [†]Anzahl der nationalen Studienzentren jeweils in Klammern						
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die für die Studie geeigneten Teilnehmer wurden am Ende des Screenings in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 randomisiert: - Fidaxomicin - Vancomycin. Die Studienteilnehmer erhielten, eingeteilt nach zwei Altersgruppen, folgende Behandlungen: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Fidaxomicin</th><th>Vancomycin</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 6 Monate (Amendment 3)</td><td>Suspension zur oralen Einnahme,</td><td>Lösung zur oralen Einnahme,</td></tr> </tbody> </table>		Fidaxomicin	Vancomycin	≥ 6 Monate (Amendment 3)	Suspension zur oralen Einnahme,	Lösung zur oralen Einnahme,
	Fidaxomicin	Vancomycin						
≥ 6 Monate (Amendment 3)	Suspension zur oralen Einnahme,	Lösung zur oralen Einnahme,						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		bis < 6 Jahre (Von Geburt [Amendment 2] bis < 6 Jahre)	32 mg/kg/Tag mit einer Maximaldosis von 400 mg/Tag, aufgeteilt in 2 Dosen/Tag, über 10 Tage hinweg	40 mg/kg/Tag mit einer Maximaldosis von 500 mg/Tag, aufgeteilt in 4 Dosen/Tag, über 10 Tage hinweg
		≥ 6 Jahre bis < 18 Jahre	200 mg Tabletten, 2-mal täglich, über 10 Tage hinweg	125 mg Kapseln, 4-mal täglich, über 10 Tage hinweg
		Für die Probanden zwischen ≥ 6 Jahren bis < 18 Jahren wurde vor der Randomisierung die Fähigkeit zum Schlucken von Tabletten oder Kapseln ermittelt. Falls einer der betreffenden Studienteilnehmer dazu nicht in der Lage war, so konnte entsprechend der Behandlungszuteilung die Fidaxomicin-Suspension bzw. die Vancomycin-Lösung zur oralen Einnahme verabreicht werden. Während der Behandlungsdauer war jedoch eine Änderung der Darreichungsform für die einzelnen Probanden nicht erlaubt. Studienteilnehmer sowie Eltern, Erziehungsberechtigte und unverblindetes Studienpersonal wurden angewiesen, die Behandlung (z. B. Aussehen, Häufigkeit der Dosierung, Schmachhaftigkeit, Zeiten der einzelnen Dosen) nicht mit dem verblindeten Studienpersonal zu besprechen. Erhöhungen und Reduzierungen der Dosis des jeweiligen Studienpräparates waren nicht zulässig, da es das Ziel der Studie war, die festen gewichtsbasierten Dosierungen von Fidaxomicin und Vancomycin zu untersuchen.		
6	Zielkriterien			
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> - Bestätigtes klinisches Ansprechen (<i>Confirmed Clinical Response</i>; CCR) gemäß Bewertung des Prüfarztes zum Behandlungsende + 2 Tage mittels Telefonanrufs / Visite <u>Sekundäre Endpunkte</u> - Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained Clinical Response</i>; SCR) zum Studienende (Behandlungsende + 30 Tage; EOT + 30 Tage) - Anhaltendes klinisches Ansprechen (<i>Sustained Clinical Response</i>; SCR) 14 Tage nach der Visite / dem Telefonat zum CCR (Behandlungsende + 16 Tage; EOT + 16 Tage) - Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö (<i>Time to Resolution of Diarrhea</i>; TTROD) gemäß Bewertung des Prüfarztes - Rekurrenz der CDAD während oder am Ende des <i>Follow-up</i>-Zeitraumes gemäß Bewertung des Prüfarztes - Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD während oder am Ende des <i>Follow-up</i>-Zeitraumes - Schmachhaftigkeit der Studienmedikation zu Tag 1 und Tag 7 (± 1 Tag) gemäß Bewertung des unverblindeten Personals und der Studienteilnehmer / Eltern / Erziehungsberechtigten		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Explorativer Wirksamkeitsendpunkt</u> • Mikrobiologie (Stuhlproben zum Nachweis von toxischen <i>C. difficile</i>-Stämmen und Toxin) <u>Sicherheitsendpunkte</u> • Unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit, Schweregrad, Ausmaß der UE, kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation) • Laborauswertungen (Hämatologie, Biochemie einschließlich Leberfunktionstests, Urinanalyse) • Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls und Körpertemperatur) • Elektrokardiogramm (EKG) • Körperliche Untersuchung • Anzeichen und Symptome der CDAD <u>Pharmakokinetik</u> • Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und dessen Hauptmetaboliten (OP-1118) • Konzentration von Fidaxomicin im Stuhl und dessen Hauptmetaboliten (OP-1118) <u>Definition der zentralen Zielkriterien</u> <u>Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR):</u> • Probanden von der Geburt bis zu einem Alter von < 2 Jahren: Ausbleiben einer wässrigen Diarrhö an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und Verbleib der Probanden in einem guten Zustand bis zum Zeitpunkt des Absetzens der Studienmedikation (initiales klinisches Ansprechen; ICR). • Probanden im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren: Verbesserung hinsichtlich der Anzahl und der Beschaffenheit der Stuhlgänge, festgelegt als < 3 ungeformte Stuhlgänge an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und Verbleib der Probanden in einem guten Zustand bis zum Zeitpunkt des Absetzens der Studienmedikation (ICR). Darüber hinaus sollten die Probanden innerhalb von zwei Tagen nach Beendigung der Studienmedikation keine weitere CDAD-Therapie benötigen (CCR). Das Sistieren der Diarrhö wurde im Rahmen von Interviews mit den Studienteilnehmern / Eltern / Erziehungsberechtigten erhoben, ergänzt durch einen Review der persönlichen tagesbezogenen Aufzeichnung des Probanden (im Krankenhaus) und dem Auftreten von wässriger Diarrhö (von Geburt bis < 2 Jahre) bzw. der Anzahl der ungeformten Stuhlgänge (≥ 2 Jahre bis < 18 Jahre). <u>Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR):</u> Bestätigtes klinisches Ansprechen (Behandlungsende + 2 Tage) ohne CDAD-Rekurrenz bis zum Erhebungszeitpunkt während der <i>Follow-up</i>-Periode. Das anhaltende klinische Ansprechen und die Rekurrenz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden nur für Probanden erhoben, welche ein bestätigtes klinisches Ansprechen zu Behandlungsende + 2 Tage (EOT + 2 Tage) im bestätigenden Telefonat / Visite zeigten. Dafür wurden die Probanden / Eltern / Erziehungsberechtigten wöchentlich nach dem/r bestätigenden Telefonat / Visite (zu EOT + 9, + 16 und + 23 Tagen) kontaktiert bis eine Rekurrenz auftrat oder ein/e Telefonat / Visite zu Studienende erfolgte (EOT + 30 Tage), je nachdem was zuerst eintrat (im Falle einer ungeplanten Visite wurde die Rekurrenz erhoben). Die Probanden / Eltern / Erziehungsberechtigten waren angewiesen, im Falle einer Rekurrenz das Datum zu notieren. Die Erhebung einer Rekurrenz erfolgte durch den Prüfarzt. <u>Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö (TTROD):</u> • Probanden von der Geburt bis zu einem Alter von < 2 Jahren: Vergehende Zeit (in Stunden, aufgerundet ab > 30 Minuten) vom Beginn der Behandlung (Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation) bis zum Sistieren der Diarrhö (Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö am Vortag von zwei aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö anhaltend bis zum Behandlungsende). • Probanden im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren: Vergehende Zeit (in Stunden, aufgerundet ab > 30 Minuten) vom Beginn der Behandlung (Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation) bis zum Sistieren der Diarrhö (Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhlganges am Vortag von zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit < 3 ungeformten Stuhlgängen anhaltend bis zum Behandlungsende). Während des Behandlungszeitraums (bis zur Visite am Behandlungsende) wurde der Proband / die Eltern / der Erziehungsberechtigte (oder das Krankenhauspersonal, z. B. bei Krankenhausaufenthalt) jeden Morgen für ein Interview kontaktiert. Diese Interviews fanden auch zu Behandlungsende + 2 / 9 / 16 / 23 Tage sowie bei Studienende (Behandlungsende + 30 Tage) statt. Diese Interviews konnten telefonisch durchgeführt werden (z. B. wenn der Proband nicht im Krankenhaus war). Während der Befragungen wurde ein standardisierter Fragebogen zur Erhebung folgender Informationen verwendet: Anzahl, Datum und Uhrzeit der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö oder eines ungeformten Stuhlganges seit dem letzten Kontakt und mögliche erfolgte Hospitalisierung. Die Probanden / Eltern / Erziehungsberechtigten / Krankenhausmitarbeiter erhielten eine Broschüre mit Anweisungen, welche Informationen aufgezeichnet werden sollten. Das Sistieren der Diarrhö wurde vom Prüfarzt auf der Grundlage dieser Interviews beurteilt, ergänzt durch einen Review der persönlichen tagesbezogenen Aufzeichnung des Probanden (falls im Krankenhaus) und der Anzahl an ungeformten Stuhlgängen / Vorhandensein vor wässriger Diarrhö (sofern zutreffend). <u>Rekurrenz der CDAD:</u> • Probanden von der Geburt bis zu einem Alter von < 2 Jahren: Wiedereinsetzen einer wässrigen Diarrhö in einem größeren beobachteten Ausmaß als am letzten Tag unter der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation nebst des Nachweises eines positiven direkten oder indirekten Tests auf das Vorhandensein toxischer <i>C. difficile</i>-Stämme im Stuhl, die nach Ansicht des Prüfarztes eine erneute Behandlung mit einem CDAD-Antiinfektivum erfordern. • Probanden im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren: Wiedereinsetzen einer Diarrhö (gemessen an der Häufigkeit der aufgetretenen ungeformten Stuhlgänge) in einem größeren beobachteten Ausmaß als am letzten Tag unter der Studienmedikation nebst des Nachweises eines positiven direkten oder indirekten Tests auf das Vorhandensein toxischer <i>C. difficile</i>-Stämme im Stuhl, die nach Ansicht des Prüfarztes eine erneute Behandlung mit einem CDAD-Antiinfektivum erfordern. <u>Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD:</u> Die Zeit (in Tagen) vom bestätigten klinischen Ansprechen (CCR) bis zum Auftreten einer Rekurrenz wie oben definiert. <u>Schmackhaftigkeit:</u> Akzeptanz der Rezeptur zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation und zu Tag 7 (± 1 Tag) in der Subgruppe der Probanden, welche Fidaxomicin als orale Suspension erhielten (Amendment 2). Die Schmackhaftigkeit wurde bei allen Probanden, welche Fidaxomicin als orale Suspension und Vancomycin als orale Lösung (d. h. Probanden ≥ 6 Monate bis ≤ 6 Jahre und Probanden > 6 Jahre, welche keine Tabletten schlucken konnten) zu Tag 1 und Tag 7 (± 1 Tag) mittels einer 5-Punkte-Ratingskala („Awful / Poor / Fair / Good / Excellent“) durch unverblindetes Personal (im Krankenhaus) und die Studienteilnehmer / Eltern / Erziehungsberechtigten (zu Hause) erhoben (Amendment 1). <u>Mikrobiologie:</u> Es war geplant, Stuhlproben zu analysieren, um das Vorhandensein von toxischen <i>C. difficile</i>-Stämmen zu bestätigen, und, sofern ausreichendes Probenmaterial vorhanden war, das Vorhandensein von Toxin in der Stuhlprobe zu bestätigen. <i>C. difficile</i> wurde aus allen bestätigten positiven Proben kultiviert, um zusätzliche Tests an diesen Isolaten durchzuführen, einschließlich – aber nicht beschränkt auf – Polymerasekettenreaktions-Ribotypisierung und Bewertung des antimikrobiellen Empfindlichkeitsprofils. <u>Sicherheit:</u> Alle UEs wurden anhand des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 17.0, kodiert. <u>Unerwünschtes Ereignis (UE):</u> Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Probanden, dem ein Studienmedikament verabreicht wurde oder der sich Studienverfahren unterzogen hatte und das nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung hatte. Ein UE kann somit jegliche/s unbeabsichtigte Signal (einschließlich eines abnormalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, die zeitlich mit der Verwendung eines Arzneimittels (Prüfpräparats) verbunden sind, unabhängig davon, ob diese einen Bezug zum Arzneimittel (Prüfpräparat) aufweisen oder nicht. Die aufgeführten UE / Befunde von Interesse für diese Studie erforderten eine umfangreichere Datensammlung in zielgerichteten Fragebögen: • Entwicklung einer mikrobiellen Resistenz gegenüber Fidaxomicin, • Überempfindlichkeit gegenüber Fidaxomicin, • gastrointestinale Blutung, • Absinken der Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, • Auffälligkeiten der labordiagnostischen Leberwerte, • Auffälligkeiten der labordiagnostischen Nierenwerte • Verlängerung des QT-Intervalls und • fehlende Wirksamkeit / fehlender Effekt / fehlgeschlagene Behandlung. Ein UE wurde nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors als schwerwiegend eingestuft, wenn es • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des UE unmittelbar vom Tode bedroht war (UEs, die – wären sie in einer schwereren Form aufgetreten – den Tod verursachen hätten können, waren nicht eingeschlossen); • eine bleibende oder signifikante Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt führte; • eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (Hospitalisierung zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung aufgrund eines UE ist als schwerwiegend anzusehen); oder • andere medizinisch wichtige Ereignisse (z. B. intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause aufgrund einem allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasie oder Krämpfe, die keine Hospitalisierung erforderlich machten, oder Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder Medikamentenmissbrauch). Die Erfassung der UEs begann ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und erfolgte durchgängig bis zur letzten Untersuchung bei der Visite zu Studienende (Tag 30). Jegliches klinische Signal oder Symptom, welches bereits vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unterzeichnung der Einverständniserklärung auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte bei der <i>Baseline</i>-Visite (Tag 1) erfasst. <i>Baseline</i>-Beschwerden, die sich während der Studie verschlechterten, mussten als UE erfasst werden. UEs, die erst nach der letzten Untersuchung zu Studienende (EOS) auftraten, wurden nicht erfasst. UEs, welche über die Visite zum Studienende (Tag 30) hinausgingen, mussten so lange als notwendig nachverfolgt werden, um die Sicherheit des Patienten adäquat beurteilen zu können, oder bis sich das Ereignis stabilisierte. Falls das Ereignis während der Studienteilnahme abklang, so wurde das Datum im elektronischen Prüfbogen (eCRF) vor dem Ausscheiden des Patienten aus der Studie dokumentiert. Die Informationen, welche für ein UE dokumentiert wurden, umfassten die Beschreibung des Ereignisses, den Beginn und das Ende, den Ausgang, den Schweregrad, die Folgen, die Handlungsimplicationen für die Studienmedikation, die erforderliche Behandlung und den kausalen Bezug zur Studienmedikation. - Schwerwiegende UEs (SUEs) mit Bezug zur Studienmedikation mussten bis 30 Tage nach der EOS-Visite (Tag 30) berichtet werden, aber wurden nicht im elektronischen Prüfbogen erfasst. <u>Pharmakokinetik:</u> - Messung der Plasmakonzentration von Fidaxomicin und dessen Hauptmetaboliten (OP-1118) innerhalb von 30 Minuten vor der Dosis und 1 bis 5 Stunden nach der Dosis (Morgen- oder Abenddosis), erhoben an jedem Tag von Tag 5 bis Tag 10, und - Fäkalkonzentration von Fidaxomicin und dessen Hauptmetaboliten (OP-1118) innerhalb von 24 Stunden einer Dosis, erhoben an jedem Tag von Tag 5 bis Tag 10.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen bezüglich der geplanten Analysen Der statistische Analyseplan wurde nach der Genehmigung bezüglich der mikrobiologischen Subgruppen modifiziert. Die ersten Kombinationen der <i>C. difficile</i>-Testergebnisse zu <i>Baseline</i> wurden aktualisiert zu „<i>Local test positive using Direct Detection of Toxin (Group B) AND [central PCR / BioFire positive for C. diff (Group A) OR central Culture positive for C. diff]</i>“ Der letzte Teil „<i>if PCR / BioFire data not available (missing)</i>“ wurde aus der Ableitungsregel entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße basiert auf klinischen und praktischen Erwägungen, da die Prävalenz der Zielkrankheit in der Studienpopulation niedrig ist. Die Fallzahl wurde mit dem <i>Pediatric Development Committee</i> im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans (PIP) abgestimmt. Insgesamt wurden 144 Probanden, die bei der Einschreibung in die Studie nach Alter stratifiziert wurden, in die Studie aufgenommen. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 2:1, stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Mindestens 24 Probanden sollten pro Altersgruppe eingeschlossen werden (d. h. 16 Probanden im Fidaxomicin-Arm und 8 Probanden im Vancomycin-Arm).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde anhand einer <i>Interactive Response Technology</i> (IRT) durch einen Beauftragten des Sponsors (ALMAC Clinical Technologies) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung der Patienten erfolgte für alle Patienten mittels des Faktors „Alter“: - von Geburt bis < 24 Monate (2 Jahre) (USA: 6 Monate bis < 24 Monate) - ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, - ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre und - ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Verblindung der Randomisierungsliste und der Studienmedikation wurde mittels des IRT-Systems aufrechterhalten. Das <i>Data Safety Monitoring Board</i> hatte Zugriff auf die Behandlungszuteilung im Rahmen eines periodischen Reviews der Daten. Behandlungscodes und andere Informationen (z. B. Stratifizierung) wurden nur dem unverblindeten Personal zugänglich gemacht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation kontaktierten die unverblindeten Mitarbeiter des Studienzentrums das IRT-System, um die randomisierte Zuordnung der Behandlung zu bestimmen. Spezifische Verfahren für die Randomisierung durch das IRT wurden im Studienhandbuch beschrieben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Die beteiligten Studienärzte der SUNSHINE-Studie waren verblindet. Die Studienteilnehmer wurden in den Fidaxomicin- oder Vancomycin-Arm in einer Art und Weise randomisiert, dass die Prüfarzte, das Studienmanagementteam des Sponsors oder eines Beauftragten des Sponsors nicht wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Jedoch war das Personal des Studienzentrums und des Sponsors oder eines Beauftragten des Sponsors, welches an der Verteilung, der Verabreichung oder der Einsammlung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Prüfpräparate und der Blutentnahmen zur Ermittlung der Arzneimittelkonzentration beteiligt war, ebenso wie die Studienteilnehmer und deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, unverblindet. Auftretende Fragen konnten die Studienteilnehmer und deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte mit dem unverblindeten Studienpersonal besprechen. Studienteilnehmer, Eltern und Erziehungsberechtigte und das unverblindete Studienpersonal wurden angewiesen, die Behandlung (Erscheinungsbild, Häufigkeit der Dosierung, Zeitpunkte der individuellen Dosierungen, Schmachthaftigkeit, etc.) und die Blutentnahmen zur Bestimmung der Arzneimittelkonzentration nicht mit dem verblindeten Personal zu besprechen. Das verblindete Personal wurde angewiesen, die Studienbehandlung nicht mit dem unverblindeten Personal, den Studienteilnehmern und Eltern / Erziehungsberechtigten zu besprechen. Die Studienmedikation wurde in einem verblindeten Umkarton bereitgestellt, um eine unabsichtliche Entblindung durch die Prüfarzte oder Mitarbeiter des Studienzentrums zu vermeiden. Der Inhalt der Medikation war nur für Pflegefachkräfte und beauftragte Personen Mitarbeiter des Studienzentrums unverblindet. Obgleich sowohl die Studienteilnehmer / Eltern und beauftragte Studienmitarbeiter Kenntnis über die Behandlung der Studienteilnehmer hatten, blieb der Prüfarzt jedes Studienzentrums, welcher mit der Evaluation der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte beauftragt war, hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet. Angesichts der Schwierigkeit, die Verblindung der Studie aufgrund der Merkmale der Studienmedikation und der pädiatrischen Population aufrechtzuerhalten, galt die unbeabsichtigte Entblindung als Risiko. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Im Falle einer unbeabsichtigten Entblindung musste dies vom Personal des Auftragsforschungsinstituts oder des Sponsors dokumentiert werden. Die zufällige Entblindung führte nicht zum Abbruch der Studienmedikation, selbst wenn die Entblindung vor Beginn der Behandlung stattgefunden hatte. Die Probanden wurden nicht erneut randomisiert, auch wenn eine versehentliche Entblindung aufgetreten war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen <i>Full Analysis Set (FAS)</i>: Die FAS-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (98 Patienten Fidaxomicin vs. 44 Patienten Vancomycin) erhalten haben. Die Patienten wurden dem jeweiligen Behandlungsarm entsprechend der Studienmedikation, auf die sie randomisiert wurden, zugeteilt. Das FAS wurde für die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen sowie ausgewählte demographische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Charakteristika und Baseline-Charakteristika herangezogen. • <i>Intent-to-Treat Analysis Set</i> (ITT): Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten (100 Fidaxomicin vs. 48 Vancomycin), unabhängig davon, ob ein Patient eine Studienmedikation (Fidaxomicin oder Vancomycin) erhalten hat oder nicht. Die Patienten wurden dem jeweiligen Behandlungsarm entsprechend der Studienmedikation, auf die sie randomisiert wurden, zugeteilt. Das ITT-Set wurde für die Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowie (bei Bedarf) ausgewählte demographische Charakteristika und Baseline-Charakteristika herangezogen. • <i>Safety Analysis Set</i> (SAF): Die SAF-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (98 Patienten Fidaxomicin vs. 44 Patienten Vancomycin) erhalten haben. Die Patienten wurden dem Behandlungsarm entsprechend der zuerst verabreichten Studienmedikation (Fidaxomicin oder Vancomycin) zugeordnet, auch wenn dieser von dem Behandlungsarm, in welchen der Patient randomisiert wurde, abwich. Das SAF-Set wurde für die Zusammenfassung von demographischen Charakteristika oder Baseline-Charakteristika sowie alle sicherheits- und verträglichkeitsbezogenen Variablen herangezogen. • <i>Pharmacokinetics Analysis Set</i> (PKAS): Die PKAS-Population beinhaltet alle Patienten, die auf Fidaxomicin randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine valide Messung der Plasma- oder Fäkalkonzentration von Fidaxomicin oder dessen Hauptmetaboliten OP-1118 erhoben wurde (95 Patienten). Aus der PKAS-Population konnten Patienten im Ermessen des Pharmakokinetikers ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür sowie die entsprechenden Zeitpunkte wurden in den Klassifizierungsspezifikationen erfasst. Das PKAS-Set wurde zur Zusammenfassung der pharmakokinetischen Daten herangezogen. <u>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</u> Fehlende primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels logischer Herleitung und daraufhin einem Ansatz zur multiplen Imputation (MI) ersetzt. Der primäre Endpunkt („bestätigtes klinisches Ansprechen“; CCR) stellt eine binäre Variable mit einem positiven („Ja“) oder negativen („Nein“) Ergebnis dar. Ein fehlendes Ergebnis oder eine als „nicht erfolgt“ eingestufte Bewertung wurde unter Verwendung einer logischen Herleitung und eines MI-Verfahrens imputiert. Die multiple Imputation bestand darin, 100 plausible Datenwerte für jeden fehlenden Datenpunkt unter Verwendung von vordefinierten prädiktiven Faktoren im Zusammenhang mit der Definition des primären Endpunkts zu schätzen. Dazu gehören vorangehende Episoden einer Durchfallerkrankung, antibakterielle Behandlung zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Baseline</i>, Vorliegen von CDAD-Risikofaktoren zu <i>Baseline</i> (Antibiotika und / oder Krebs), hohe Körpertemperatur ($> 38^{\circ}\text{C}$) und hohe Leukozytenzahl zu <i>Baseline</i>. Anschließend wurden alle 100 Schätzungen zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst. Der vom Prüfarzt beurteilte primäre Endpunkt wurde mit Hilfe des primären FAS-Analysesets ermittelt. Es wurde erwartet, dass Patienten mit fehlendem initialen klinischem Ansprechen auch kein bestätigtes klinisches Ansprechen aufweisen. Wenn dies nicht der Fall war, wurde das bestätigte klinische Ansprechen für diese Analyse als „Nein“ deklariert. In jedem Behandlungsarm wurde der Anteil der Patienten mit bestätigtem klinischen Ansprechen zum Behandlungsende + 2 Tage basierend auf der Gesamtzahl der FAS-Patienten unabhängig vom Status des initialen klinischen Ansprechens und den Patienten mit nicht-fehlendem bestätigten klinischen Ansprechen („Ja“ / „Nein“) berechnet. Das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurde basierend auf einer exakten Binomialverteilung für jede Behandlungsgruppe berechnet. Die nicht adjustierte Differenz der Anteile (Fidaxomicin minus Vancomycin) wurde berechnet. Der Anteil der Patienten mit bestätigtem klinischem Ansprechen und die nicht adjustierte Differenzrate wurden ebenfalls unter Verwendung der MI-Methode (exakte Binomialverteilung für 95 %-KI) dargestellt. Zusätzlich wurde die adjustierte Differenz der Behandlungsraten (Fidaxomicin minus Vancomycin) mit einem stratifizierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test berechnet, wobei das 95 %-KI mit der <i>Newcombe</i>-Methode berechnet wurde. Die Stratifizierung erfolgte nach den Altersklassen, die während der stratifizierten Zuteilung beim <i>Screening</i> verwendet wurden (Geburt bis zum Alter von < 24 Monaten, ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre und ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre). <u>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</u> Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte basierte sowohl auf dem FAS als auch auf dem ITT-<i>Analysis Set</i>, mit Ausnahme des anhaltenden klinischen Ansprechens, der CDAD-Rekurrenz und der Schmachthaftigkeit der Studienmedikation. Die folgenden Endpunkte wurde herangezogen, um die sekundären Wirksamkeitsziele der Studie zu ermitteln: <u>Globale Heilung zum Studienende (Behandlungsende + 30 Tage):</u> Die globale Heilung („Ja“ / „Nein“) zum Studienende wurde mit den gleichen statistischen Methoden, wie in der primären Analyse dargestellt, analysiert. Die globale Heilungsrate von Patienten in jedem Behandlungsarm und die Differenz der Raten (Fidaxomicin minus Vancomycin) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden zusammen mit den 95 %-KIs angegeben. Globale Heilung wurde anhand des anhaltenden klinischen Ansprechens sowie der ICR / CCR-Werte gemäß den folgenden Bedingungen abgeleitet: - Falls Patienten sowohl ICR / CCR als auch SCR zeigten, wurde der Outcome als „Globale Heilung“ angesehen. - Falls Patienten ein ICR / CCR jedoch kein SCR zeigten, wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Outcome nicht als „Globale Heilung“ angesehen. - Falls Patienten kein ICR / CCR zeigten (SCR nicht erfasst), wurde der Outcome nicht als „Globale Heilung“ angesehen. - Bei fehlenden ICR / CCR-Daten (SCR nicht erfasst), wurde der Outcome nicht als „Globale Heilung“ angesehen. Die Rate (in %) für jeden Behandlungsarm berechnete sich wie folgt: $\left[\frac{\text{Anzahl der Patienten mit globaler Heilung zum Studienende (Behandlungsende + 30 Tage)}}{\text{Anzahl an FAS- (oder ITT-) Patienten}} \right] \times 100.$ <u>Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö:</u> Für diesen Endpunkt wurden die Überlebensfunktionen in beiden Behandlungsarmen anhand des <i>Kaplan-Meier</i>-Verfahrens geschätzt und grafisch dargestellt. Der Vergleich der Überlebenskurven in den beiden Behandlungsarmen wurde mittels eines <i>Log-rank</i>-Tests durchgeführt. Für die Behandlungsarme wurden die Schätzungen der Quartile (Q1, Q2 [Median] und Q3) zusammen mit dem 80. und 90. Perzentil für die Zeit bis zum Ereignis und die entsprechenden zweiseitigen 95 %-KIs berechnet. Patienten, welche die 10-tägige Behandlungsperiode abgeschlossen hatten, aber sich bis zum Behandlungsende (ICR) kein Sistieren der Diarrhö zeigte, wurden am Tag 10 (240 Stunden) zensiert. Patienten, welche die 10-tägige Behandlungsperiode nicht abgeschlossen hatten und bei denen sich bis zum Tag des Behandlungsabbruches kein Sistieren des Durchfalls zeigte, wurden zum Tag des Abbruchs oder zum Tag der Einnahme der letzten Studienmedikation (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) zensiert (Tage wurden in Stunden umgerechnet). Für Patienten im <i>ITT-Analysis Set</i>, die keinerlei Studienmedikation (jedoch möglicherweise ein anderes Medikament gegen Durchfall) erhielten, wurde Tag 10 als EOT-Datum für die Analyse dieses Endpunkts verwendet. Patienten mit einer letzten bekannten Diarrhö-Episode vor der ersten Einnahme der Studienmedikation wurden mit einer Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö von einer Stunde in die Analyse einbezogen. <u>CDAD-Rekurrenz und anhaltendes klinisches Ansprechen während oder am Ende der <i>Follow-up</i>-Periode:</u> Der Anteil der Patienten mit Rekurrenz (Rekurrenzzrate) an Patienten mit bestätigtem klinischen Ansprechen zu Behandlungsende + 2 Tage Visite in den beiden Behandlungsarmen und der Anteilsunterschied (Fidaxomicin minus Vancomycin) zwischen den Behandlungsarmen wurde zusammen mit den entsprechenden 95 %-KIs in der gleichen Vorgehensweise wie für die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts angegeben. Die Endpunktanalyse erfolgte in kumulativer Art und Weise, wobei das erste Auftreten eines Rekurrenz-Ereignisses als Analyseendpunkt verwendet wurde. Nach dem ersten Ereignis wurde für alle nachfolgenden Zeitpunkte im Rahmen dieser Analyse angenommen, dass bereits eine Rekurrenz stattgefunden hatte. Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR), das Gegenteil einer Rekurrenz, wurde auf ähnliche Weise dargestellt. Fehlende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rekurrenz- und SCR-Werte wurden mittels multipler Imputation vervollständigt. Anhaltendes klinisches Ansprechen und Rekurrenz wurden nur für das FAS dargestellt. <u>Zeit bis zur Rekurrenz einer CDAD während oder am Ende der Follow-up-Periode:</u> Die Überlebensfunktionen in beiden Behandlungsarmen wurden anhand des <i>Kaplan-Meier</i>-Verfahrens geschätzt und zusammen mit den 95 %-KIs graphisch dargestellt. Der Vergleich der Überlebenskurven der beiden Behandlungsarmen erfolgte mittels eines <i>Log-rank</i>-Tests. Die Schätzungen der Quartile (Q1 und Q2 [Median]) sowie des 10. und 20. Perzentils für die Zeit bis zum Ereignis und entsprechende zweiseitige 95 %-KIs wurden für beide Behandlungsarme berechnet. Patienten mit bestätigtem klinischem Ansprechen (CCR) zum Zeitpunkt von EOT + 2 Tage, welche die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben, jedoch keine CDAD-Rekurrenz hatten, wurden zum Zeitpunkt von EOT + 30 Tage zensiert. Um zu verhindern, dass kleine Risikozahlen den Vergleich verfälschen, wurden Ereignisse nach EOT + Tag 30 bis EOT + Tag 35 in EOT + Tag 30 einbezogen. (EOS durfte sich bis EOT + Tag 32 verlängern). Patienten mit bestätigtem klinischem Ansprechen (CCR) zum Zeitpunkt EOT + 2 Tage, welche die Nachbeobachtungsphase nicht abgeschlossen haben und während dieser Phase die Therapie abbrechen und bei denen kein CDAD-Rezidiv auftrat, wurden am Tag des Therapieabbruches zensiert. Das anhaltende klinische Ansprechen und die Rekurrenz wurden anhand des FAS dargestellt. <u>Schmackhaftigkeit der Studienmedikation:</u> Die Ergebnisse der Beurteilung der Schmackhaftigkeit bei Patienten, die Fidaxomicin als Suspension zum Einnehmen oder Vancomycin als Lösung zum Einnehmen an Tag 1 und Tag 7 (± 1 Tag) erhielten, wurden nach Altersgruppen stratifiziert (Patienten von der Geburt bis zum Alter von < 2 Jahren, Patienten ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre und Patienten ≥ 6 Jahre, die keine Tabletten schlucken konnten) in einer Häufigkeitstabelle für FAS und SAF zusammengefasst. Zusammenfassende Tabellen für die Akzeptanz- und Geschmackskategorien von Tag 1 vs. Tag 7 wurden für jede Behandlungsgruppe sowohl für die Gesamtpopulation als auch nach Altersgruppen dargestellt. <u>Analyse des explorativen Wirksamkeitsendpunktes</u> <u>Mikrobiologie:</u> Die Ergebnisse der auf mikrobiologischen Tests basierenden Stuhlprobenanalysen im Zentrallabor wurden wie folgt zusammengefasst: Die PCR-Testergebnisse für toxische <i>C. difficile</i>-Stämme und andere Pathogene wurden tabellarisch-deskriptiv (Anzahl und Prozentsatz der Patienten für gegenwärtig-positive Ergebnisse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach Behandlungsgruppe und Visite für das FAS dargestellt. - Die ELISA-Testergebnisse (positiv / negativ) sowie die semiquantitativen Ergebnisse (relative Abundanzen) für CDI-Toxin in Stuhlproben wurden nach Behandlungsgruppe und Visite als Anzahl und Prozentsatz der Patienten für das FAS tabellarisch dargestellt. - Die <i>C. difficile</i>-Ribotypisierung für jeden erhaltenen Ribotyp wurde als Anzahl und Prozentsatz der Patienten für gegenwärtig-positive Ergebnisse gemäß Behandlungsgruppe und Visite für das FAS angegeben. Für jeden Ribotyp wurden auch Shift-Übersichtstabellen von Screening zu Behandlungsende / Rekurrenz präsentiert. - Der Kulturnachweis von <i>C. difficile</i> wurde als Anzahl und Prozentsatz der Patienten gemäß Behandlungsgruppe und Visite für das FAS tabellarisch dargestellt. Die Daten zur Suszeptibilität der Isolate gemäß Behandlungsgruppe und Visite wurden anhand von zusammenfassenden Statistiken erstellt. Zusätzlich wurden Daten zur minimalen Hemmkonzentration der Isolate (MIC50 und MIC90) aufgenommen. - Da möglicherweise mehrere mikrobiologische Rekurrenzdaten vorlagen, wurde in diesen Fällen der erste nicht fehlende Rekurrenzzeitpunkt in den Übersichtstabellen dargestellt, wohingegen alle Zeitpunkte in den <i>Listings</i> dargestellt wurden. - Die lokalen und zentralen mikrobiologischen Testergebnisse, welche außerhalb des im Protokoll spezifizierten Zeitfensters (d. h. innerhalb von 72 Stunden vor Randomisierung bis Studienende) gesammelt wurden, sind nicht Bestandteil der zusammenfassenden Tabellen. - Alle mikrobiologischen Testergebnisse inklusive der lokalen Laborergebnisse wurden für das ITT-Analyseset dargestellt. <u>Analyse der Sicherheitsendpunkte</u> Alle Sicherheitsanalysen wurden zunächst nach Behandlungsgruppe und dann nach Altersgruppe für das SAF dargestellt. <u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Ein behandlungsbedingtes UE (<i>Treatment-emergent adverse event</i>; TEAE) war definiert als ein UE, welches nach dem Beginn der Verabreichung des Prüfartzeimittels / Vergleichspräparates beobachtet wurde. Sofern ein Patient ein Ereignis sowohl während der Screening-Periode als auch während des Untersuchungszeitraums aufwies, wurde dieses nur als TEAE betrachtet, wenn sich der Schweregrad verschlechtert hatte (d. h. es wurde mit einem neuen Startdatum berichtet). Zusammenfassungen und <i>Listings</i> von schwerwiegenden UEs (SUEs) und schwerwiegenden behandlungsbedingten TEAEs beinhalten SUEs, welche vom Sponsor (sofern erfolgt), basierend auf einem Review der Liste des Sponsors mit immer als schwerwiegend zu klassifizierenden Bezeichnungen, hochgestuft wurden. Die Zusammenfassung der UEs nach Systemorganklassen (<i>System Organ Class</i>; SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Term</i>; PT) basierte auf MedDRA v17.0. Eine Übersichtstabelle inklusive der Anzahl an Patienten, Häufigkeiten an Patienten und Gesamtzahlen (d. h. die Anzahl an aktuellen Ereignissen) wurden nach Behandlungsarm und Altersgruppe für folgende Ereignisse erstellt: • TEAEs insgesamt, • Arzneimittel-bedingte TEAEs, • Todesfälle, • schwerwiegende TEAEs, • Arzneimittel-bedingte schwerwiegende TEAEs, • Arzneimittel-bedingte TEAEs, welche zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten. Die Anzahl und Häufigkeit der Patienten mit TEAEs klassifiziert nach SOC und PT wurden für jede Behandlungsgruppe und für jede Altersgruppe zusammengefasst für: • TEAEs, • TEAEs von besonderem Interesse, • Arzneimittel-bedingte TEAEs, • schwerwiegende TEAEs, • Arzneimittel-bedingte schwerwiegende TEAEs, • TEAEs, welche zum vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation führten • Arzneimittel-bedingte TEAEs, welche zum vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation führten; und • TEAEs ausgenommen SUEs, die einen Schwellenwert von $\geq 5,0$ % in jeder Behandlungsgruppe überschritten. Die Anzahl an TEAEs und die Anzahl und Häufigkeit der Patienten mit TEAEs, klassifiziert nach SOC und PT, wurden ebenfalls nach Schweregrad und kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation dargestellt. Sofern ein Patient mehrere TEAEs mit derselben SOC der demselben PT, aber mit unterschiedlichem Schweregrad oder kausalem Zusammenhang, aufwies, so wurde dieser Patient nur einmal mit dem höchsten Schweregrad oder kausalem Zusammenhang erfasst. Bei fehlenden Werten wurde der Patient nur einmal mit fehlendem Schweregrad oder kausalem Zusammenhang. Die UEs wurden in jeder Kategorie, deren sie zugeordnet waren, dargestellt. Arzneimittel-bedingte TEAEs wurden in ähnlicher Art und Weise, jedoch ohne Schweregrad, dargestellt. <u>Weitere Sicherheitsendpunkte:</u> Für nähere Details zu den deskriptiven Auswertungen der weiteren Sicherheitsendpunkte (Laborwerte, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung und EKG) sei auf den statischen Analyseplan (SAP Abschnitt 7.5.1) verwiesen. Analyse der pharmakogenetischen Endpunkte <u>Pharmakokinetik:</u> Die Berechnung von pharmakokinetischen Parametern war für diese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie nicht geplant. Deskriptive Statistiken (z. B. Anzahl der Merkmalsausprägungen (n), Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum, Variationskoeffizient und geometrischer Mittelwert, einschließlich die Anzahl der Werte unterhalb des Quantifizierungsniveaus) wurden für Plasma (Vordosierung, Nachdosierung) und Fäkalkonzentrationen von Fidaxomicin, dessen Hauptmetabolit OP-1118 und die <i>Metabolite-to-Parent Ratio</i> (MPR) sowohl insgesamt als auch nach Altersgruppen, nach Art der Fidaxomicin-Formulierung (Suspension zur oralen Einnahme, 200-mg-Tabletten) und nach Zeitpunkt (falls zutreffend), für die Patienten in im PKAS bereitgestellt. Konzentrationen für die mit Vancomycin behandelten Patienten wurden nicht untersucht oder gemessen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Weitere Analyse des primären Endpunktes Eine Analyse für den primären Endpunkt wurde auch im ITT-Analyseset durchgeführt. Die Ergebnisse der ITT-Analyse waren konsistent mit denen der FAS-Analyse. Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Die folgenden Analysen wurden für das bestätigte klinische Ansprechen (CCR zum EOT + 2 Tage) auf Basis des FAS-Datensatzes durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse für Patienten, welche den 10-tägigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten („Completers“) in der FAS-Population bekräftigte die bisherigen FAS-Ergebnisse. Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurden in der FAS-Population ohne zwei Patienten eines Studienzentrums, dessen Prüfarzt durch das <i>Institutional Review Board</i> von der weiteren Studie ausgeschlossen worden war, durchgeführt, um zu bestätigen, dass es keine Ergebnisänderungen auch ohne diese beiden Patienten (welche in die Kalkulation des primären Endpunktes eingeflossen waren, da es keine Anzeichen für ein Fehlverhalten gab) gäbe. Die Ergebnisse bekräftigten die bisherigen FAS-Ergebnisse. Subanalysen für den primären Endpunkt Die Subgruppenanalyse wurden in der FAS und dem ITT-Analyseset durchgeführt. Die Anteile an Patienten mit bestätigtem klinischem Ansprechen zum Studienende + 2 Tage (CCR zu EOT +2 Tage) wurden für jede Altersgruppe basierend auf der Anzahl an Patienten in jeder Altersgruppe berechnet. Das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurde für jede Altersgruppe innerhalb jedes Behandlungsarms basierend auf einer exakten Binomialverteilung in derselben Art und Weise wie für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes kalkuliert. Die nicht adjustierte Differenz der Häufigkeit (Fidaxomicin minus Vancomycin) wurde ebenfalls zusammen mit dem korrespondierenden 95 %-KI unter Verwendung einer exakten Binomialverteilung berechnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufgrund der Weiterentwicklung der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>; ESCMID) bezüglich der Diagnose von <i>C. difficile</i> wurden die folgenden Subanalysen initiiert: Die betreffende Teilmenge enthielt Patienten mit bestätigtem <i>C. difficile</i>-Befund zu <i>Baseline</i>. Patienten mit bestätigtem <i>C. difficile</i>-Befund waren diejenigen Patienten, welche ein positives <i>C. difficile</i>-Ergebnis bei zwei Testverfahren, mindestens je eines der Gruppe A und der Gruppe B aufwiesen. Eine bestätigte <i>C. difficile</i>-Infektion war ebenfalls möglich, wenn beide Antigene (normalerweise Glutamatdehydrogenase (GDH) und Toxin A / B mittels Enzymimmunoassay (EIA) unter Verwendung von dualen Labortechniken (Gruppe C) nachgewiesen wurden: • Gruppe A: Nachweis von <i>C. difficile</i>-Antigenen (typischerweise GDH) oder <i>C. difficile</i>-DNA (typischerweise Toxin A und / oder B-Genen) • Gruppe B: Nachweis des Vorliegens oder der Aktivität eines freien <i>C. difficile</i>-Toxins A / B (Toxin A / B EIA / immunologischen Nachweisverfahren [enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA] im zentralen oder lokalen Labor) • Gruppe C: Positiv sowohl für A als auch B falls ein duales Testsystem verwendet wurde (z. B., <i>C. difficile</i> Quik Chek Complete®). Die folgenden Kombinationen an <i>C. difficile</i>-Testergebnissen zu <i>Baseline</i> wurden herangezogen: • Positiver lokaler Test unter Verwendung eines direkten Nachweises von Toxin (Gruppe B) und [positives zentrales PCR / BioFire für <i>C. difficile</i> (Gruppe A) oder positive zentrale Kultur für <i>C. difficile</i>] • Positiver lokaler Test unter Verwendung einer Kultur (Gruppe A, in der Annahme, dass die Kultur sich auf eine anaerobe Kultur bezieht) und positives zentrales ELISA (Gruppe B) • Positiver lokaler PCR-Test (Gruppe A) und positives zentrales ELISA (Gruppe B) • Positives zentrales ELISA (Gruppe B) und positives PCR / BioFire-Ergebnis für <i>C. difficile</i> (Gruppe A). Für lokale Tests, die auf anderen Methoden als dem direkten Nachweis von Toxin, PCR oder Kultur basierten, wurden die Ergebnisse eines zentralen ELISA und PCR / BioFire-Tests zunächst als bestätigter Nachweis von <i>C. difficile</i> betrachtet. Falls die zentralen Ergebnisse fehlten oder negativ waren, erfolgte ein manueller Review des lokalen Testverfahrens um festzustellen, welcher Gruppe (Gruppe A, B oder C) das lokale Testverfahren zuzuordnen war. In diesem Fall wurde der Anteil an Patienten mit bestätigtem klinischem Ansprechen (CCR = „Ja“) in jedem Behandlungsarm sowie die adjustierte Differenz der Anteile basierend auf der zuvor definierten Teilmenge des FAS und nicht auf der Gesamtpopulation (FAS) kalkuliert. Darüber hinaus wurde ein ähnlicher Ansatz auf eine FAS-Teilmenge ohne positives lokales BioFire-Testergebnis für andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gastrointestinale Pathogene als <i>C. difficile</i> zu <i>Baseline</i> oder zum Behandlungsende (EOT) herangezogen. Die primären Analysen des primären Endpunktes wurden ebenso für die folgenden Subgruppen, basierend auf den zentralen BioFire-PCR-Testergebnissen zu <i>Baseline</i>, wiederholt: • Patienten mit Nachweis von <i>C. difficile</i> und keinem Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene • Patienten mit Nachweis von <i>C. difficile</i> und Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene • Patienten mit keinem Nachweis von <i>C. difficile</i> und Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene • Patienten mit keinem Nachweis von <i>C. difficile</i> und keinem Nachweis von anderen gastrointestinalen Pathogenen. Subanalysen für sekundäre Endpunkte Die Analysen für die sekundären Endpunkte wurden für zwei Teilmengen des FAS wiederholt: • Patienten mit bestätigter <i>C. difficile</i>. • Subgruppen basierend auf den zentralen BioFire-PCR-Ergebnissen zu <i>Baseline</i>: ○ Patienten mit bestätigtem <i>C. difficile</i> und kein Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene ○ Patienten mit bestätigtem <i>C. difficile</i> und Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene ○ Patienten mit nicht bestätigtem <i>C. difficile</i> und Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene ○ Patienten mit nicht bestätigtem <i>C. difficile</i> und kein Nachweis anderer gastrointestinaler Pathogene Weitere Analysen für sekundäre Endpunkte <u>Globale Heilung:</u> Die Raten für Patienten mit globaler Heilung zu Studienende + 9 Tage / 16 Tage und 23 Tage (EOT + 9 Tage, EOT + 16 Tage und EOT + 23 Tage) in jedem Behandlungsarm sowie die Differenz dieser Raten (Fidaxomicin minus Vancomycin) zwischen den Behandlungsarmen wurden zusammen mit den entsprechenden 95 %-KIs in derselben Art und Weise als für die primären Analysen dargestellt. Die globale Heilung wurde unter Verwendung der Werte des anhaltenden klinischen Ansprechens (SCR) und des initialen klinischen Ansprechens (ICR) / bestätigten klinischen Ansprechens (CCR) entsprechend der oben beschriebenen Bedingungen zur globalen Heilung zum Studienende (EOS) ermittelt. Im Gegensatz zur vorherigen Analyse wurde keine multiple Imputation für die globale Heilung zu EOT + 9 Tage, EOT + 16 Tage und EOT + 23 Tage verwendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	Siehe Patientenfluss-Diagramm der SUNSHINE-Studie (Abbildung 30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden von 159 Patienten, die eine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie abgegeben haben, letztendlich 148 Patienten in die SUNSHINE-Studie randomisiert, welche im Verhältnis 2:1 (Fidaxomicin vs. Vancomycin) auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. Die Einschlusskriterien erfüllten 144 der 148 randomisierten Patienten und 142 Patienten erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. a) Randomisiert (entspricht der ITT-Population): - Fidaxomicin: 100 - Vancomycin: 48 b) Behandlung erhalten (entspricht der FAS-Population): - Fidaxomicin: 98 - Vancomycin: 44 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der FAS-Population) - Fidaxomicin: 98 - Vancomycin: 44
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der SUNSHINE-Studie (Abbildung 30)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann im Januar 2015 und endete im März 2018. Ab dem 09.01.2015 wurden Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Die letzte Einschreibung und Randomisierung erfolgte am 25. Januar 2018, am 07.03.2018 wurde der letzte Patient ausgewertet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Ende der Studie in allen teilnehmenden Ländern war definiert als die letzte Visite des letzten Patienten. Die Studie wurde somit am 07.03.2018 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

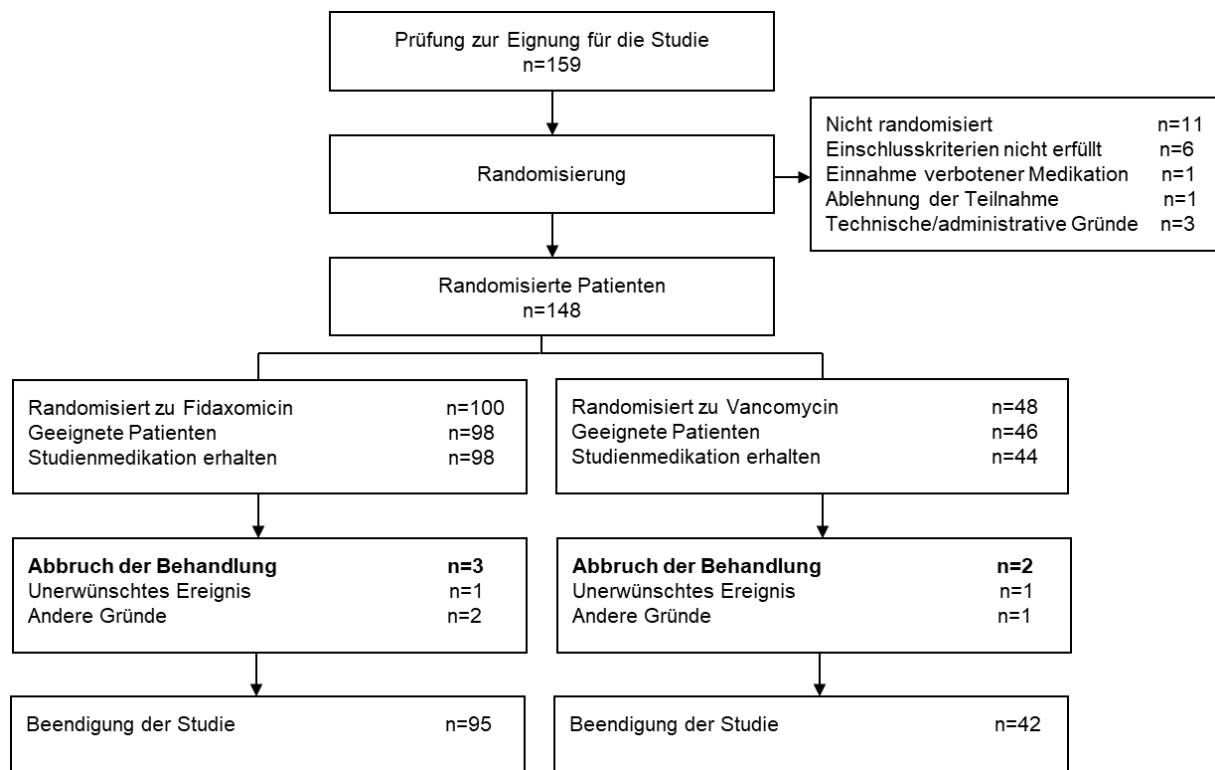


Abbildung 30: Flussdiagramm des Patientenflusses der SUNSHINE-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SUNSHINE-Studie

Studie: SUNSHINE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SUNSHINE-Studie 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 q6h, for 10 Days in Pediatric Subjects with Clostridioides difficile-associated Diarrhea. The SUNSHINE Study.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, Phase-III-Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem Interactive Response Technology (IRT) System in einem Verhältnis von 2:1, Fidaxomicin vs. Vancomycin. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde über ein Interactive Response Technology (IRT) System gewährleistet. Vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation kontaktierte das unverblindete Studienpersonal das IRT-System, um eine zufällig zugeordnete Behandlung festzulegen. (A)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten sowie deren Eltern und Erziehungsberechtigten waren unverblindet gegenüber der Studienmedikation. Dies traf ebenso auf die Mitarbeiter des Studienzentrums, des Sponsors oder beauftragter Personen, welche in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate und die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert waren zu. Im Falle von Fragen wurden die Patienten und deren Eltern / Erziehungsberechtigten dazu angehalten, diese mit dem unverblindeten Personal zu diskutieren. Zudem wurden die Patienten und Eltern / Erziehungsberechtigten sowie das unverblindete Studienpersonal aufgefordert, die Studienmedikation (Aussehen, Häufigkeit der Dosierung, Zeitpunkt der jeweiligen Dosierung, Geschmack, etc.) nie mit dem verblindeten Personal zu besprechen, welche für die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheit verantwortlich war. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der SUNSHINE-Studie handelte es sich um eine Prüfarzt-verblindete Studie, bei welcher der Prüfarzt, der Sponsor oder beauftragte Personen, das Studienmanagement-Team sowie das klinische Personal keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation hatten. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten fand auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 nach erfolgter Screening-Periode statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde über ein Interactive Response Technology (IRT) System gewährleistet.

Im Rahmen der Prüfarzt-verblindeten waren der Prüfarzt, der Sponsor oder beauftragte Personen, das Studienmanagement-Team sowie das klinische Personal verblindet. Patienten sowie deren Eltern und Erziehungsberechtigten waren unverblindet gegenüber der Studienmedikation.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung des Prüfarztes, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als „niedrig“ eingestuft. (A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Todesfälle“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt die „Mortalität“ gemessen anhand der Todesfälle aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfer erhoben werden kann. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Todesfälle“ insgesamt als niedrig eingestuft.
(A)

Endpunkt: Morbidität – Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten / Eltern / Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Bei der Erfassung der Kriterien zur Beurteilung des jeweiligen Endpunktes anhand eines strukturierten Fragebogens von den Patienten / Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für diejenigen Patienten, die nicht die Studienmedikation im Krankenhaus erhalten haben, ist davon auszugehen, dass gerade bei Kindern und Jugendlichen die entsprechenden Bezugspersonen die Fragebogen bei diesem Krankheitsbild mit entsprechender Sorge ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten / Eltern / Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Bei der Erfassung der Kriterien zur Beurteilung des jeweiligen Endpunktes anhand eines strukturierten Fragebogens von den Patienten / Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für diejenigen Patienten, die nicht die Studienmedikation im Krankenhaus erhalten haben, ist davon auszugehen, dass gerade bei Kindern und Jugendlichen die entsprechenden Bezugspersonen die Fragebogen bei diesem Krankheitsbild mit entsprechender Sorge ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Globale Heilung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen (initial, bestätigt und anhaltend), welches dem Endpunkt zugrunde liegt, je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten / Eltern / Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Globale Heilung“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Bei der Erfassung der Kriterien zur Beurteilung des jeweiligen Endpunktes anhand eines strukturierten Fragebogens von den Patienten / Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für diejenigen Patienten, die nicht die Studienmedikation im Krankenhaus erhalten haben, ist davon auszugehen, dass gerade bei Kindern und Jugendlichen die entsprechenden Bezugspersonen die Fragebogen bei diesem Krankheitsbild mit entsprechender Sorge ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Globale Heilung“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten / Eltern / Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der Kriterien zur Beurteilung des jeweiligen Endpunktes anhand eines strukturierten Fragebogens von den Patienten / Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für diejenigen Patienten, die nicht die Studienmedikation im Krankenhaus erhalten haben, ist davon auszugehen, dass gerade bei Kindern und Jugendlichen die entsprechenden Bezugspersonen die Fragebogen bei diesem Krankheitsbild mit entsprechender Sorge ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Rekurrenz der CDAD**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten / Eltern / Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der Kriterien zur Beurteilung des jeweiligen Endpunktes anhand eines strukturierten Fragebogens von den Patienten / Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für diejenigen Patienten, die nicht die Studienmedikation im Krankenhaus erhalten haben, ist davon auszugehen, dass gerade bei Kindern und Jugendlichen die entsprechenden Bezugspersonen die Fragebogen bei diesem Krankheitsbild mit entsprechender Sorge ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur Rekurrenz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das klinische Ansprechen je Visite telefonisch erfragt und von den Patienten / Eltern / Erziehungsberechtigten anhand eines strukturierten Fragebogens beurteilt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen genau instruiert wurden und diese aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind. Folglich ist zu erwarten, dass die entsprechenden Bezugspersonen den strukturierten Fragebogen mit entsprechender Sorgfalt ausfüllen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der Kriterien zur Beurteilung des jeweiligen Endpunktes anhand eines strukturierten Fragebogens von den Patienten / Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für diejenigen Patienten, die nicht die Studienmedikation im Krankenhaus erhalten haben, ist davon auszugehen, dass gerade bei Kindern und Jugendlichen die entsprechenden Bezugspersonen die Fragebogen bei diesem Krankheitsbild mit entsprechender Sorge ausfüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde Prüfarzt-verblindet durchgeführt. Sowohl der Prüfarzt als auch das behandelnde Personal, welches nicht in die Dosierung, Verabreichung oder das Sammeln der Prüfpräparate sowie die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen involviert war, war über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Entnahme von Proben sowie die Endpunkterhebung nur von verblindetem Personal durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten, die nicht hospitalisiert waren, wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse je Visite telefonisch erfragt. Es kann jedoch nicht von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden, da die beurteilenden Personen aufgrund der Gefahr des Austrocknens als hoch sensibilisiert für das Krankheitsbild einzustufen sind und mit entsprechender Sorgfalt das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erfassen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ggf. per Telefon beeinflusst das Verzerrungspotenzial aufgrund der sorgfältigen Erfassung der UE durch die Bezugsperson / Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial wurde daher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: A priori dargestellte Subanalysen zur gesamten Studienpopulation**Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“ – a priori definierte Subanalysen – RCT**

Subanalysis of Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)		
Initial Clinical Response				
Yes	36 (76.6%)	24 (85.7%)		
No	11 (23.4%)	4 (14.3%)		
Missing	0	0		
Confirmed Clinical Response (CCR)				
Calculated over all patients #	N=47	N=28		
Yes - n(%)	34 (72.3%)	21 (75.0%)	-2.7%	-2.0%
95% CIs	(57.4%, 84.4%)	(55.1%, 89.3%)		(-21.4%, 19.5%)
Missing Data	1 (2.1%)	1 (3.6%)		
Calculated over patients with CCR non missing	N=46	N=27		
Yes - n(%)	34 (73.9%)	21 (77.8%)	-3.9%	-4.2%
95% CIs	(58.9%, 85.7%)	(57.7%, 91.4%)		(-23.1%, 17.5%)
Calculated by Imputing CCR Missing/Not Done #,§	N=47	N=28		
Yes - %	74.5%	78.6%	-4.1%	-4.1%
95% CIs	(62.0%, 86.9%)	(63.4%, 93.8%)		(-24.0%, 15.9%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types.

EOT: End of Treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Including all patients regardless of Initial Clinical Response status.

§ Missing information for CCR or Not Done at TC/Visit (EOT+2 days) is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method.

Adjusted treatment difference of rates is calculated using a stratified CMH method.

The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 31: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“

Subanalysis of Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days				
FAS - Excluding Patients with Central BioFire PCR Test Positive for GI Pathogens Other Than <i>C. Difficile</i> at Baseline or at EOT				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=56)	Vancomycin (N=23)		
Initial Clinical Response				
Yes	44 (78.6%)	17 (73.9%)		
No	11 (19.6%)	6 (26.1%)		
Missing	1 (1.8%)	0		
Confirmed Clinical Response (CCR)				
Calculated over all patients #	N=56	N=23		
Yes - n(%)	41 (73.2%)	15 (65.2%)	8.0%	7.3%
95% CIs	(59.7%, 84.2%)	(42.7%, 83.6%)		(-13.7%, 30.2%)
Missing Data	3 (5.4%)	0		
Calculated over patients with CCR non missing	N=53	N=23		
Yes - n(%)	41 (77.4%)	15 (65.2%)	12.1%	11.3%
95% CIs	(63.8%, 87.7%)	(42.7%, 83.6%)		(-9.5%, 34.0%)
Calculated by Imputing CCR Missing/Not Done #,§	N=56	N=23		
Yes - %	78.2%	65.2%	13.0%	12.2%
95% CIs	(67.3%, 89.1%)	(45.8%, 84.7%)		(-9.5%, 34.0%)

GI: Gastrointestinal.

EOT: End of Treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Including all patients regardless of Initial Clinical Response status.

§ Missing information for CCR or Not Done at TC/Visit (EOT+2 days) is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method.

Adjusted treatment difference of rates is calculated using a stratified CMH method.

The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 32: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (FAS ohne Patienten mit zentralem positivem BioFire PCR Test für andere gastrointestinale Pathogene als *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“

Subanalysis of Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Initial Clinical Response				
Yes	24 (77.4%)	14 (87.5%)		
No	7 (22.6%)	2 (12.5%)		
Missing	0	0		
Confirmed Clinical Response (CCR)				
Calculated over all patients #	N=31	N=16		
Yes - n(%)	22 (71.0%)	12 (75.0%)	-4.0%	-5.8%
95% CIs	(52.0%, 85.8%)	(47.6%, 92.7%)		(-30.1%, 23.5%)
Missing Data	1 (3.2%)	0		
Calculated over patients with CCR non missing	N=30	N=16		
Yes - n(%)	22 (73.3%)	12 (75.0%)	-1.7%	-3.0%
95% CIs	(54.1%, 87.7%)	(47.6%, 92.7%)		(-27.5%, 26.4%)
Calculated by Imputing CCR Missing/Not Done #,§	N=31	N=16		
Yes - %	74.2%	75.0%	-0.8%	-1.8%
95% CIs	(58.8%, 89.6%)	(53.8%, 96.2%)		(-28.7%, 25.2%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.

EOT: End of Treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Including all patients regardless of Initial Clinical Response status.

§ Missing information for CCR or Not Done at TC/Visit (EOT+2 days) is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method.

Adjusted treatment difference of rates is calculated using a stratified CMH method.

The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for

adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013).

Abbildung 33: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“

Subanalysis of Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days				
FAS - For Patients With Confirmed <i>C. Difficile</i> And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Initial Clinical Response				
Yes	12 (75.0%)	10 (90.9%)		
No	4 (25.0%)	1 (9.1%)		
Missing	0	0		
Confirmed Clinical Response (CCR)				
Calculated over all patients #	N=16	N=11		
Yes - n(%)	12 (75.0%)	9 (81.8%)	-6.8%	NE
95% CIs	(47.6%, 92.7%)	(48.2%, 97.7%)		
Missing Data	0	1 (9.1%)		
Calculated over patients with CCR non missing	N=16	N=10		
Yes - n(%)	12 (75.0%)	9 (90.0%)	-15.0%	NE
95% CIs	(47.6%, 92.7%)	(55.5%, 99.7%)		
Calculated by Imputing CCR Missing/Not Done #,§	N=16	N=11		
Yes - %	75.0%	90.9%	-15.9%	NE
95% CIs	(53.8%, 96.2%)	(73.9%, 100.0%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
 EOT: End of Treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.
 # Including all patients regardless of Initial Clinical Response status.
 § Missing information for CCR or Not Done at TC/Visit (EOT+2 days) is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method.
 Adjusted treatment difference of rates is calculated using a stratified CMH method.
 The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 34: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“

Subanalysis of Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days				
FAS - For Patients With No Confirmed <i>C. Difficile</i> Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Initial Clinical Response				
Yes	13 (86.7%)	5 (100.0%)		
No	2 (13.3%)	0		
Missing	0	0		
Confirmed Clinical Response (CCR)				
Calculated over all patients #	N=15	N=5		
Yes - n(%)	13 (86.7%)	4 (80.0%)	6.7%	NE
95% CIs	(59.5%, 98.3%)	(28.4%, 99.5%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR non missing	N=15	N=5		
Yes - n(%)	13 (86.7%)	4 (80.0%)	6.7%	NE
95% CIs	(59.5%, 98.3%)	(28.4%, 99.5%)		
Calculated by Imputing CCR Missing/Not Done #,§	N=15	N=5		
Yes - %	86.7%	80.0%	6.7%	NE
95% CIs	(69.5%,100.0%)	(44.9%,100.0%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.

EOT: End of Treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Including all patients regardless of Initial Clinical Response status.

§ Missing information for CCR or Not Done at TC/Visit (EOT+2 days) is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method.

Adjusted treatment difference of rates is calculated using a stratified CMH method.

The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 35: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“

Subanalysis of Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days				
FAS - For Patients With No Confirmed <i>C. Difficile</i> Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)		
Initial Clinical Response				
Yes	19 (82.6%)	4 (66.7%)		
No	3 (13.0%)	2 (33.3%)		
Missing	1 (4.3%)	0		
Confirmed Clinical Response (CCR)				
Calculated over all patients #	N=23	N=6		
Yes - n(%)	19 (82.6%)	3 (50.0%)	32.6%	NE
95% CIs	(61.2%, 95.0%)	(11.8%, 88.2%)		
Missing Data	1 (4.3%)	0		
Calculated over patients with CCR non missing	N=22	N=6		
Yes - n(%)	19 (86.4%)	3 (50.0%)	36.4%	NE
95% CIs	(65.1%, 97.1%)	(11.8%, 88.2%)		
Calculated by Imputing CCR Missing/Not Done #,§	N=23	N=6		
Yes - %	86.0%	50.0%	36.0%	NE
95% CIs	(71.4%, 100.0%)	(10.0%, 90.0%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.

EOT: End of Treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

Including all patients regardless of Initial Clinical Response status.

§ Missing information for CCR or Not Done at TC/Visit (EOT+2 days) is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method.

Adjusted treatment difference of rates is calculated using a stratified CMH method.

The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 36: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Bestätigtes klinisches Ansprechen (EOT + 2 Tage)“

Endpunkt „Globale Heilung“ – *a priori* definierte Subanalysen – RCT

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Time point : EoT+9 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	35 (74.5%)	22 (78.6%)		
No	12 (25.5%)	6 (21.4%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	32 (68.1%)	16 (57.1%)	10.9%	12.8%
95% CIs	(52.9%, 80.9%)	(37.2%, 75.5%)		(-9.4%, 34.3%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. EOS: End of study.
 EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
 * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
 § For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
 ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 37: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Time point : EoT+16 days				
	Randomized Treatment			
Outcome	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	35 (74.5%)	22 (78.6%)		
No	12 (25.5%)	6 (21.4%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n (%)	30 (63.8%)	15 (53.6%)	10.3%	12.5%
95% CIs	(48.5%, 77.3%)	(33.9%, 72.5%)		(-10.1%, 34.2%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. EOS: End of study.
 EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
 * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
 @ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
 ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 38: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Time point : EoT+23 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	35 (74.5%)	22 (78.6%)		
No	12 (25.5%)	6 (21.4%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	30 (63.8%)	14 (50.0%)	13.8%	16.2%
95% CIs	(48.5%, 77.3%)	(30.6%, 69.4%)		(-6.7%, 37.6%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. EOS: End of study.
EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
@ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 39: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Outcome	Time point : EoS (EoT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment			
	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	35 (74.5%)	22 (78.6%)		
No	12 (25.5%)	6 (21.4%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	30 (63.8%)	14 (50.0%)	13.8%	16.2%
95% CIs	(48.5%, 77.3%)	(30.6%, 69.4%)		(-6.7%, 37.6%)
Calculated by Imputing GC Missing/Not Done #,@				
Yes - %	63.8%	50.0%	13.8%	16.2%
95% CIs	(50.1%, 77.6%)	(31.5%, 68.5%)		(-6.0%, 38.4%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. EOS: End of study.
EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
@ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 40: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+9 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	23 (74.2%)	12 (75.0%)		
No	8 (25.8%)	4 (25.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	22 (71.0%)	9 (56.3%)	14.7%	16.4%
95% CIs	(52.0%, 85.8%)	(29.9%, 80.2%)		(-11.2%, 43.1%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response. * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status. § For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis. ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 41: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+16 days				
	Randomized Treatment			
Outcome	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	23 (74.2%)	12 (75.0%)		
No	8 (25.8%)	4 (25.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	20 (64.5%)	8 (50.0%)	14.5%	16.6%
95% CIs	(45.4%, 80.8%)	(24.7%, 75.3%)		(-12.2%, 43.2%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study.
 EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
 * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
 § For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
 ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 42: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+23 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	23 (74.2%)	12 (75.0%)		
No	8 (25.8%)	4 (25.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	20 (64.5%)	8 (50.0%)	14.5%	16.6%
95% CIs	(45.4%, 80.8%)	(24.7%, 75.3%)		(-12.2%, 43.2%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
 * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
 @ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
 ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 43: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Time point : EoS (EoT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment			
	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	23 (74.2%)	12 (75.0%)		
No	8 (25.8%)	4 (25.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	20 (64.5%)	8 (50.0%)	14.5%	16.6%
95% CIs	(45.4%, 80.8%)	(24.7%, 75.3%)		(-12.2%, 43.2%)
Calculated by Imputing GC Missing/Not Done #,@				
Yes - %	64.5%	50.0%	14.5%	16.6%
95% CIs	(47.7%, 81.4%)	(25.5%, 74.5%)		(-11.1%, 44.3%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EoS: End of study. EoT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

@ For EoS (EoT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 44: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+9 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	12 (75.0%)	10 (90.9%)		
No	4 (25.0%)	1 (9.1%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	10 (62.5%)	7 (63.6%)	-1.1%	NE
95% CIs	(35.4%, 84.8%)	(30.8%, 89.1%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

@ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 45: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+16 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	12 (75.0%)	10 (90.9%)		
No	4 (25.0%)	1 (9.1%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	10 (62.5%)	7 (63.6%)	-1.1%	NE
95% CIs	(35.4%, 84.8%)	(30.8%, 89.1%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

@ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 46: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+23 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	12 (75.0%)	10 (90.9%)		
No	4 (25.0%)	1 (9.1%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n (%)	10 (62.5%)	6 (54.5%)	8.0%	NE
95% CIs	(35.4%, 84.8%)	(23.4%, 83.3%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response. * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status. @ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis. ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013).

Abbildung 47: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Time point : EoS (EoT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment			
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	12 (75.0%)	10 (90.9%)		
No	4 (25.0%)	1 (9.1%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	10 (62.5%)	6 (54.5%)	8.0%	NE
95% CIs	(35.4%, 84.8%)	(23.4%, 83.3%)		
Calculated by Imputing GC Missing/Not Done #,@				
Yes - %	62.5%	54.5%	8.0%	NE
95% CIs	(38.8%, 86.2%)	(25.1%, 84.0%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EoS: End of study. EoT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

@ For EoS (EoT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 48: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+9 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
No	2 (13.3%)	1 (20.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	12 (80.0%)	3 (60.0%)	20.0%	6.3%
95% CIs	(51.9%, 95.7%)	(14.7%, 94.7%)		(-29.4%, 46.9%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response. * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status. @ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis. ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 49: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed <i>C. Difficile</i> Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Time point : EoT+16 days			
	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
No	2 (13.3%)	1 (20.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	12 (80.0%)	3 (60.0%)	20.0%	6.3%
95% CIs	(51.9%, 95.7%)	(14.7%, 94.7%)		(-29.4%, 46.9%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response. * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status. § For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis. ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 50: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
	Time point : EoT+23 days			
	Randomized Treatment			
Outcome	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
No	2 (13.3%)	1 (20.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	12 (80.0%)	3 (60.0%)	20.0%	6.3%
95% CIs	(51.9%, 95.7%)	(14.7%, 94.7%)		(-29.4%, 46.9%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
 * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
 @ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
 ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 51: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Time point : EoS (EoT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment			
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
No	2 (13.3%)	1 (20.0%)		
Missing	0	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	12 (80.0%)	3 (60.0%)	20.0%	6.3%
95% CIs	(51.9%, 95.7%)	(14.7%, 94.7%)		(-29.4%, 46.9%)
Calculated by Imputing GC Missing/Not Done #,§				
Yes - %	80.0%	60.0%	20.0%	6.3%
95% CIs	(59.8%,100.0%)	(17.1%,100.0%)		(-32.0%, 44.5%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EoS: End of study. EoT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

§ For EoS (EoT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 52: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+9 days				
	Randomized Treatment			
Outcome	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
No	3 (13.0%)	3 (50.0%)		
Missing	1 (4.3%)	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n (%)	19 (82.6%)	3 (50.0%)	32.6%	NE
95% CIs	(61.2%, 95.0%)	(11.8%, 88.2%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.
 * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.
 @ For EOS (EOI+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.
 ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.
 Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoT+16 days				
Randomized Treatment				
Outcome	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
No	3 (13.0%)	3 (50.0%)		
Missing	1 (4.3%)	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n (%)	18 (78.3%)	3 (50.0%)	28.3%	NE
95% CIs	(56.3%, 92.5%)	(11.8%, 88.2%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response. * CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status. @ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis. ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Global Cure				
FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
	Time point : EoT+23 days			
	Randomized Treatment			
Outcome	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
No	3 (13.0%)	3 (50.0%)		
Missing	1 (4.3%)	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	16 (69.6%)	3 (50.0%)	19.6%	NE
95% CIs	(47.1%, 86.8%)	(11.8%, 88.2%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EOS: End of study. EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

@ For EOS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Global Cure

FAS - For Patients With No Confirmed *C. Difficile* Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline

Outcome	Time point : EoS (EoT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment			
	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)		
Confirmed Clinical Response (CCR) Endpoint Derived *				
Yes	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
No	3 (13.0%)	3 (50.0%)		
Missing	1 (4.3%)	0		
Global Cure (GC)				
Calculated over all patients #				
Yes - n(%)	16 (69.6%)	3 (50.0%)	19.6%	NE
95% CIs	(47.1%, 86.8%)	(11.8%, 88.2%)		
Calculated by Imputing GC Missing/Not Done #,§				
Yes - %	75.1%	50.0%	25.1%	NE
95% CIs	(56.6%, 93.7%)	(10.0%, 90.0%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal. EoS: End of study.

EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ICR: Initial Clinical Response, SCR: Sustained Clinical Response.

* CCR Endpoint Derived using logical derivation. # Including all patients regardless of ICR/CCR status.

§ For EoS (EOT+30 days) only, Multiple Imputation method used additionally as sensitivity analysis.

ICR/CCR and SCR derived endpoint (i.e. after logical derivation) are used to assess Global Cure. Adjusted treatment difference of rates is calculated using CMH method. The stratification levels correspond to the age groups defined for randomization purposes.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013).

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Globale Heilung (EOT + 30 Tage)“

Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“ – *a priori* definierte Subanalysen – RCT

Subanalysis of Time to Resolution of Diarrhea in Hours
FAS – For Patients With Confirmed *C. Difficile* at Baseline

Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
		Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)	
Time to Resolution of Diarrhea by Kaplan-Meier Method @	N[1]	47	28	
	Number of patients with Events (Censored)	33 (14)	21 (7)	0.816
	Q1 (P25) time (95% CI)	15 (1.0, 30.0)	32 (1.0, 46.0)	
	Median (P50) time (95% CI)	77 (23.0, 164.0)	73 (41.0, 146.0)	
	Q3 (P75) time (95% CI)	224 (162.0, --)	172 (97.0, --)	
	P80 time (95% CI)	224 (170.0, --)	172 (121.0, --)	
	P90 time (95% CI)	224 (--, --)	172 (--, --)	
Time (hours)[2]	n	33	21	
	Mean	55.9	58.5	
	SD	63.6	53.9	
	Min	1	1	
	Median	23.0	45.0	
	Max	173	172	

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types.

CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, Q3: 3rd Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.

[1] N= number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.

[2] Summary statistics for patients with observed event (Resolution of Diarrhea).

@ Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation were censored at day of discontinuation (days converted to hours). Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour. Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“

Subanalysis of Time to Resolution of Diarrhea in Hours				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Resolution of Diarrhea by Kaplan-Meier Method §	N[1]	31	16	
	Number of patients with Events (Censored)	20 (11)	12 (4)	0.631
	Q1 (P25) time (95% CI)	17 (1.0, 47.0)	4 (1.0, 73.0)	
	Median (P50) time (95% CI)	92 (22.0, --)	73 (4.0, 172.0)	
	Q3 (P75) time (95% CI)	224 (152.0, --)	172 (73.0, --)	
	P80 time (95% CI)	224 (173.0, --)	172 (100.0, --)	
	P90 time (95% CI)	224 (--, --)	172 (172.0, --)	
Time (hours) [2]	n	20	12	
	Mean	52.5	63.4	
	SD	59.5	61.1	
	Min	1	1	
	Median	22.5	52.0	
	Max	173	172	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
 CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, Q3: 3rd Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
 [1] N= number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.
 [2] Summary statistics for patients with observed event (Resolution of Diarrhea).
 § Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation were censored at day of discontinuation (days converted to hours). Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour. Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“

Subanalysis of Time to Resolution of Diarrhea in Hours				
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Resolution of Diarrhea by Kaplan-Meier Method @	N[1]	16	11	
	Number of patients with Events (Censored)	13 (3)	9 (2)	0.930
	Q1 (P25) time (95% CI)	2 (1.0, 42.0)	32 (1.0, 46.0)	
	Median (P50) time (95% CI)	42 (2.0, 164.0)	46 (6.0, 146.0)	
	Q3 (P75) time (95% CI)	164 (42.0, --)	146 (42.0, --)	
	P80 time (95% CI)	170 (70.0, --)	146 (46.0, --)	
	P90 time (95% CI)	229 (164.0, --)	235 (97.0, --)	
Time (hours) [2]	n	13	9	
	Mean	61.3	52.0	
	SD	71.8	45.1	
	Min	1	1	
	Median	30.0	42.0	
	Max	170	146	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
 CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, Q3: 3rd Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
 [1] N= number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.
 [2] Summary statistics for patients with observed event (Resolution of Diarrhea).
 @ Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation were censored at day of discontinuation (days converted to hours). Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour. Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“

Subanalysis of Time to Resolution of Diarrhea in Hours				
FAS - For Patients With No Confirmed <i>C. Difficile</i> Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Resolution of Diarrhea by Kaplan-Meier Method §	N[1]	15	5	
	Number of patients with Events (Censored)	12 (3)	5 (0)	0.698
	Q1 (P25) time (95% CI)	12 (1.0, 29.0)	27 (1.0, 148.0)	
	Median (P50) time (95% CI)	39 (4.0, 143.0)	88 (1.0, 168.0)	
	Q3 (P75) time (95% CI)	170 (39.0, --)	148 (1.0, 168.0)	
	P80 time (95% CI)	225 (58.0, --)	168 (27.0, 168.0)	
	P90 time (95% CI)	225 (143.0, --)	168 (88.0, 168.0)	
Time (hours) [2]	n	12	5	
	Mean	49.9	86.4	
	SD	57.3	72.9	
	Min	1	1	
	Median	27.5	88.0	
	Max	170	168	

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
 CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, Q3: 3rd Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
 [1] N= number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.
 [2] Summary statistics for patients with observed event (Resolution of Diarrhea).
 § Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation were censored at day of discontinuation (days converted to hours). Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour. Note: PMX time is the estimated time until XX% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Abbildung 60: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“

Subanalysis of Time to Resolution of Diarrhea in Hours				
FAS – For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Resolution of Diarrhea by Kaplan-Meier Method §	N[1]	23	6	
	Number of patients with Events (Censored)	20 (3)	3 (3)	0.062
	Q1 (P25) time (95% CI)	4 (1.0, 25.0)	100 (29.0, --)	
	Median (P50) time (95% CI)	44 (7.0, 105.0)	129 (29.0, --)	
	Q3 (P75) time (95% CI)	122 (90.0, --)	211 (100.0, --)	
	P80 time (95% CI)	146 (91.0, --)	211 (100.0, --)	
	P90 time (95% CI)	227 (122.0, --)	211 (--, --)	
Time (hours) [2]	n	20	3	
	Mean	53.8	86.0	
	SD	54.2	51.4	
	Min	1	29	
	Median	29.5	100.0	
	Max	151	129	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
 CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, Q3: 3rd Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
 [1] N= number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.
 [2] Summary statistics for patients with observed event (Resolution of Diarrhea).
 § Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation were censored at day of discontinuation (days converted to hours). Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour. Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö“

Endpunkt „Rekurrenz der CDAD“ – *a priori* definierte Subanalysen – RCT

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response

For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days

FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline

	Time point : EOT+9 days			
	Randomized Treatment			
Outcome	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)	Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	34 (72.3%)	21 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	3 (8.8%)	5 (23.8%)	-15.0%	NE
95% CIs	(1.9%, 23.7%)	(8.2%, 47.2%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=35	N=22		
Yes - %	8.6%	27.3%	-18.7%	NE
95% CIs	(0.0%, 17.8%)	(8.7%, 45.9%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	31 (91.2%)	16 (76.2%)	15.0%	NE
95% CIs	(76.3%, 98.1%)	(52.8%, 91.8%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=35	N=22		
Yes - %	91.4%	72.7%	18.7%	NE
95% CIs	(82.2%, 100.0%)	(54.1%, 91.3%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used.

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response
For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline

Time point : EoT+16 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	34 (72.3%)	21 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	5 (14.7%)	6 (28.6%)	-13.9%	-12.4%
95% CIs	(- 5.0%, 31.1%)	(11.3%, 52.2%)		(-39.5%, 11.9%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=35	N=22		
Yes - %	14.3%	31.8%	-17.5%	-15.1%
95% CIs	(- 2.7%, 25.9%)	(12.4%, 51.3%)		(-40.4%, 10.3%)
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	29 (85.3%)	15 (71.4%)	13.9%	12.4%
95% CIs	(60.9%, 95.0%)	(47.0%, 89.7%)		(-11.9%, 39.5%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=35	N=22		
Yes - %	85.7%	68.2%	17.5%	15.1%
95% CIs	(74.1%, 97.3%)	(48.7%, 87.6%)		(-10.3%, 40.4%)

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used.

Abbildung 63: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Time point : EOT+23 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	34 (72.3%)	21 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	5 (14.7%)	7 (33.3%)	-18.6%	-16.3%
95% CIs	(5.0%, 31.1%)	(14.6%, 57.0%)		(-41.9%, 8.2%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=35	N=22		
Yes - %	14.3%	36.4%	-22.1%	-18.8%
95% CIs	(2.7%, 25.9%)	(16.3%, 56.5%)		(-43.3%, 5.7%)
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	29 (85.3%)	14 (66.7%)	18.6%	16.3%
95% CIs	(68.9%, 95.0%)	(43.0%, 85.4%)		(-8.2%, 41.9%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=35	N=22		
Yes - %	85.7%	63.6%	22.1%	18.8%
95% CIs	(74.1%, 97.3%)	(43.5%, 83.7%)		(-5.7%, 43.3%)
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used.				

Abbildung 64: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Time point : EoS (EoT+30 days)				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	34 (72.3%)	21 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	5 (14.7%)	7 (33.3%)	-18.6%	-16.3%
95% CIs	(- 5.0%, 31.1%)	(14.6%, 57.0%)		(-41.9%, 8.2%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=35	N=22		
Yes - %	14.3%	36.4%	-22.1%	-18.8%
95% CIs	(- 2.7%, 25.9%)	(16.3%, 56.5%)		(-43.3%, 5.7%)
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=34	N=21		
Yes - n(%)	29 (85.3%)	14 (66.7%)	18.6%	16.3%
95% CIs	(68.9%, 95.0%)	(43.0%, 85.4%)		(-8.2%, 41.9%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=35	N=22		
Yes - %	85.7%	63.6%	22.1%	18.8%
95% CIs	(74.1%, 97.3%)	(43.5%, 83.7%)		(-5.7%, 43.3%)
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EoS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used.				

Abbildung 65: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+9 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	22 (71.0%)	12 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	1 (4.5%)	3 (25.0%)	-20.5%	NE
95% CIs	(0.1%, 22.8%)	(5.5%, 57.2%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=23	N=12		
Yes - %	4.3%	25.0%	-20.7%	NE
95% CIs	(0.0%, 12.7%)	(0.5%, 49.5%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	21 (95.5%)	9 (75.0%)	20.5%	NE
95% CIs	(77.2%, 99.9%)	(42.8%, 94.5%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=23	N=12		
Yes - %	95.7%	75.0%	20.7%	NE
95% CIs	(87.3%, 100.0%)	(50.5%, 99.5%)		
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 66: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+16 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	22 (71.0%)	12 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	3 (13.6%)	4 (33.3%)	-19.7%	-14.9%
95% CIs	(2.9%, 34.9%)	(9.9%, 65.1%)		(-47.8%, 16.2%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=23	N=12		
Yes - %	13.0%	33.3%	-20.3%	-14.3%
95% CIs	(0.0%, 26.8%)	(6.7%, 60.0%)		(-46.6%, 18.0%)
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	19 (86.4%)	8 (66.7%)	19.7%	14.9%
95% CIs	(65.1%, 97.1%)	(34.9%, 90.1%)		(-16.2%, 47.8%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=23	N=12		
Yes - %	87.0%	66.7%	20.3%	14.3%
95% CIs	(73.2%, 100.0%)	(40.0%, 93.3%)		(-18.0%, 46.6%)
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 67: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+23 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	22 (71.0%)	12 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	3 (13.6%)	4 (33.3%)	-19.7%	-14.9%
95% CIs	(2.9%, 34.9%)	(9.9%, 65.1%)		(-47.8%, 16.2%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=23	N=12		
Yes - %	13.0%	33.3%	-20.3%	-14.3%
95% CIs	(0.0%, 26.8%)	(6.7%, 60.0%)		(-46.6%, 18.0%)
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	19 (86.4%)	8 (66.7%)	19.7%	14.9%
95% CIs	(65.1%, 97.1%)	(34.9%, 90.1%)		(-16.2%, 47.8%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=23	N=12		
Yes - %	87.0%	66.7%	20.3%	14.3%
95% CIs	(73.2%, 100.0%)	(40.0%, 93.3%)		(-18.0%, 46.6%)
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 68: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response
For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
FAS - For Patients With Confirmed *C. Difficile* And No Other GI Pathogens Detected at Baseline

Outcome	Time point : EoS (EOT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	22 (71.0%)	12 (75.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	3 (13.6%)	4 (33.3%)	-19.7%	-14.9%
95% CIs	(2.9%, 34.9%)	(9.9%, 65.1%)		(-47.8%, 16.2%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=23	N=12		
Yes - %	13.0%	33.3%	-20.3%	-14.3%
95% CIs	(0.0%, 26.8%)	(6.7%, 60.0%)		(-46.6%, 18.0%)
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=22	N=12		
Yes - n(%)	19 (86.4%)	8 (66.7%)	19.7%	14.9%
95% CIs	(65.1%, 97.1%)	(34.9%, 90.1%)		(-16.2%, 47.8%)
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=23	N=12		
Yes - %	87.0%	66.7%	20.3%	14.3%
95% CIs	(73.2%, 100.0%)	(40.0%, 93.3%)		(-18.0%, 46.6%)

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EoS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 69: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response
For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline

Time point : EOT+9 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	12 (75.0%)	9 (81.8%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	2 (16.7%)	2 (22.2%)	-5.6%	NE
95% CIs	(2.1%, 48.4%)	(2.8%, 60.0%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=12	N=10		
Yes - %	16.7%	30.0%	-13.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 37.8%)	(1.6%, 58.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	10 (83.3%)	7 (77.8%)	5.6%	NE
95% CIs	(51.6%, 97.9%)	(40.0%, 97.2%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=12	N=10		
Yes - %	83.3%	70.0%	13.3%	NE
95% CIs	(62.2%, 100.0%)	(41.6%, 98.4%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 70: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+16 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	12 (75.0%)	9 (81.8%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	2 (16.7%)	2 (22.2%)	-5.6%	NE
95% CIs	(2.1%, 48.4%)	(2.8%, 60.0%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=12	N=10		
Yes - %	16.7%	30.0%	-13.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 37.8%)	(1.6%, 58.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	10 (83.3%)	7 (77.8%)	5.6%	NE
95% CIs	(51.6%, 97.9%)	(40.0%, 97.2%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=12	N=10		
Yes - %	83.3%	70.0%	13.3%	NE
95% CIs	(62.2%, 100.0%)	(41.6%, 98.4%)		
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 71: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+23 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	12 (75.0%)	9 (81.8%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	2 (16.7%)	3 (33.3%)	-16.7%	NE
95% CIs	(2.1%, 48.4%)	(7.5%, 70.1%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=12	N=10		
Yes - %	16.7%	40.0%	-23.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 37.8%)	(9.6%, 70.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	10 (83.3%)	6 (66.7%)	16.7%	NE
95% CIs	(51.6%, 97.9%)	(29.9%, 92.5%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=12	N=10		
Yes - %	83.3%	60.0%	23.3%	NE
95% CIs	(62.2%, 100.0%)	(29.6%, 90.4%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 72: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoS (EOT+30 days)				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	12 (75.0%)	9 (81.8%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	2 (16.7%)	3 (33.3%)	-16.7%	NE
95% CIs	(2.1%, 48.4%)	(7.5%, 70.1%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=12	N=10		
Yes - %	16.7%	40.0%	-23.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 37.8%)	(9.6%, 70.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=12	N=9		
Yes - n(%)	10 (83.3%)	6 (66.7%)	16.7%	NE
95% CIs	(51.6%, 97.9%)	(29.9%, 92.5%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=12	N=10		
Yes - %	83.3%	60.0%	23.3%	NE
95% CIs	(62.2%, 100.0%)	(29.6%, 90.4%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 73: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+9 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	1 (7.7%)	1 (25.0%)	-17.3%	NE
95% CIs	(0.2%, 36.0%)	(0.6%, 80.6%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=13	N=4		
Yes - %	7.7%	25.0%	-17.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 22.2%)	(0.0%, 67.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	12 (92.3%)	3 (75.0%)	17.3%	NE
95% CIs	(64.0%, 99.8%)	(19.4%, 99.4%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=13	N=4		
Yes - %	92.3%	75.0%	17.3%	NE
95% CIs	(77.8%,100.0%)	(32.6%,100.0%)		
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 74: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response
For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
FAS - For Patients With No Confirmed *C. Difficile* Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline

Outcome	Time point : EOT+16 days		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	1 (7.7%)	1 (25.0%)	-17.3%	NE
95% CIs	(0.2%, 36.0%)	(0.6%, 80.6%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=13	N=4		
Yes - %	7.7%	25.0%	-17.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 22.2%)	(0.0%, 67.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	12 (92.3%)	3 (75.0%)	17.3%	NE
95% CIs	(64.0%, 99.8%)	(19.4%, 99.4%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=13	N=4		
Yes - %	92.3%	75.0%	17.3%	NE
95% CIs	(77.8%,100.0%)	(32.6%,100.0%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 75: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+23 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	1 (7.7%)	1 (25.0%)	-17.3%	NE
95% CIs	(0.2%, 36.0%)	(0.6%, 80.6%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=13	N=4		
Yes - %	7.7%	25.0%	-17.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 22.2%)	(0.0%, 67.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	12 (92.3%)	3 (75.0%)	17.3%	NE
95% CIs	(64.0%, 99.8%)	(19.4%, 99.4%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=13	N=4		
Yes - %	92.3%	75.0%	17.3%	NE
95% CIs	(77.8%,100.0%)	(32.6%,100.0%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 76: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response
For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
FAS - For Patients With No Confirmed *C. Difficile* Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline

Outcome	Time point : EoS (EOT+30 days)		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	13 (86.7%)	4 (80.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	1 (7.7%)	1 (25.0%)	-17.3%	NE
95% CIs	(0.2%, 36.0%)	(0.6%, 80.6%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=13	N=4		
Yes - %	7.7%	25.0%	-17.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 22.2%)	(0.0%, 67.4%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=13	N=4		
Yes - n(%)	12 (92.3%)	3 (75.0%)	17.3%	NE
95% CIs	(64.0%, 99.8%)	(19.4%, 99.4%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=13	N=4		
Yes - %	92.3%	75.0%	17.3%	NE
95% CIs	(77.8%, 100.0%)	(32.6%, 100.0%)		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EoS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 77: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+9 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	0	0	NE	NE
95% CIs	(0.0%, 17.6%)	(0.0%, 70.8%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=19	N=3		
Yes - %	0.0%	0.0%	NE	NE
95% CIs	(0.0%, 0.0%)	(0.0%, 0.0%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	19 (100.0%)	3 (100.0%)	0.0%	NE
95% CIs	(82.4%,100.0%)	(29.2%,100.0%)		
Missing Data	0	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=19	N=3		
Yes - %	100.0%	100.0%	NE	NE
95% CIs	(100.0%,100.0%)	(100.0%,100.0%)		
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 78: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 9 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EOT+16 days				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	0	0	NE	NE
95% CIs	(0.0%, 17.6%)	(0.0%, 70.8%)		
Missing Data	1 (5.3%)	1 (33.3%)		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=19	N=3		
Yes - %	2.2%	0.0%	5.3%	NE
95% CIs	(0.0%, 10.4%)	(0.0%, 0.0%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	18 (94.7%)	2 (66.7%)	0.0%	NE
95% CIs	(74.0%, 99.9%)	(9.4%, 99.2%)		
Missing Data	1 (5.3%)	1 (33.3%)		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=19	N=3		
Yes - %	97.8%	100.0%	-5.3%	NE
95% CIs	(89.6%, 100.0%)	(100.0%, 100.0%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 79: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 16 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Outcome	Time point : EOT+23 days		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Randomized Treatment Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	2 (10.5%)	0	11.1%	NE
95% CIs	(1.3%, 33.1%)	(0.0%, 70.8%)		
Missing Data	1 (5.3%)	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=19	N=3		
Yes - %	12.6%	0.0%	12.6%	NE
95% CIs	(0.0%, 28.3%)	(0.0%, 0.0%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	16 (84.2%)	3 (100.0%)	-11.1%	NE
95% CIs	(60.4%, 96.6%)	(29.2%,100.0%)		
Missing Data	1 (5.3%)	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR Missing/Not Done [2]	N=19	N=3		
Yes - %	87.4%	100.0%	-12.6%	NE
95% CIs	(71.7%,100.0%)	(100.0%,100.0%)		

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EOS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yoonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.

Abbildung 80: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 23 Tage)“

Subanalysis of Recurrence of CDAD - Sustained Clinical Response For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Time point : EoS (EOT+30 days)				
Outcome	Randomized Treatment		Difference (%) (Fid. - Van.)	Adjusted Difference (%) (Fid. - Van.)
	Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)		
Patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	19 (82.6%)	3 (50.0%)		
Recurrence of CDAD				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	2 (10.5%)	0	11.1%	NE
95% CIs	(1.3%, 33.1%)	(0.0%, 70.8%)		
Missing Data	1 (5.3%)	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing				
Recurrence Missing/Not Done [2],[3]	N=19	N=3		
Yes - %	12.8%	0.0%	12.8%	NE
95% CIs	(0.0%, 28.7%)	(0.0%, 0.0%)		
Sustained Clinical Response (SCR)				
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days [1]	N=19	N=3		
Yes - n(%)	16 (84.2%)	3 (100.0%)	-11.1%	NE
95% CIs	(60.4%, 96.6%)	(29.2%,100.0%)		
Missing Data	1 (5.3%)	0		
Calculated over patients with CCR=Yes at EOT+2 days by Imputing SCR				
Missing/Not Done [2]	N=19	N=3		
Yes - %	87.2%	100.0%	-12.8%	NE
95% CIs	(71.3%,100.0%)	(100.0%,100.0%)		
Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. CCR: Confirmed Clinical Response, EoS: End of study, EOT: End of treatment, CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. Only patients with a positive CCR at EOT+2 days (CCR=Yes) are considered. [1] Using CCR Endpoint as per CRF. [2] Using CCR Endpoint Derived (i.e. after logical derivation). [3] Missing information or Not Done is imputed using logical derivation and Multiple Imputation method. Any patient with the first recurrence of CDAD is assumed to have a recurrence at all subsequent time points and hence, recurrence is considered as a cumulative event within a patient. Adjusted treatment difference of rates uses a CMH method, stratified by age groups defined for randomization purposes. Binomial exact 95% are presented for treatment proportion, while Newcombe 95% CI presented for adjusted treatment difference (Yeonhee K. et al. 2013). Multiple imputation excluded prediction factors High body temperature, High WBC count and patients belonging to perfect classification combinations where data augmentation (repeat 100 times) were used. GI: Gastrointestinal.				

Abbildung 81: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Rekurrenz der CDAD (EOT + 30 Tage)“

Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“ – *a priori* definierte Subanalysen – RCT

Subanalysis of Time to Recurrence of CDAD in Days For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=47)	Vancomycin (N=28)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Recurrence of CDAD by Kaplan-Meier Method [1]	N[1]	34	21	
	Number of patients with Events (Censored)	5 (29)	7 (14)	0.102
	P10 time (95% CI)	11 (3.0, --)	6 (4.0, 8.0)	
	P20 time (95% CI)	25 (7.0, --)	8 (4.0, --)	
	Q1 (P25) time (95% CI)	25 (11.0, --)	14 (4.0, --)	
	Median (P50) time (95% CI)	25 (--, --)	26 (14.0, --)	
Time (days) [2]	n	5	7	
	Mean	8.2	9.9	
	SD	3.6	7.4	
	Min	3	4	
	Median	8.0	7.0	
	Max	12	25	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types.

CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.

[1] N= number of patients with positive Confirmed Clinical Response.

[2] Summary statistics for patients with observed event (CDAD Recurrence).

Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.

Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients had Recurrence of CDAD.

Abbildung 82: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit bestätigter *C. difficile* bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“

Subanalysis of Time to Recurrence of CDAD in Days For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And No Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
		Fidaxomicin (N=31)	Vancomycin (N=16)	
Time to Recurrence of CDAD by Kaplan-Meier Method @	N[1]	22	12	0.148
	Number of patients with Events (Censored)	3 (19)	4 (8)	
	P10 time (95% CI)	12 (8.0, --)	5 (4.0, 14.0)	
	P20 time (95% CI)	27 (8.0, --)	6 (4.0, --)	
	Q1 (P25) time (95% CI)	27 (8.0, --)	6 (4.0, --)	
	Median (P50) time (95% CI)	27 (--, --)	27 (5.0, --)	
Time (days) [2]	n	3	4	
	Mean	10.3	7.3	
	SD	2.1	4.6	
	Min	8	4	
	Median	11.0	5.5	
	Max	12	14	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
[1] N= number of patients with positive Confirmed Clinical Response.
[2] Summary statistics for patients with observed event (CDAD Recurrence).
Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.
Note: PMX time is the estimated time until XX% of the patients had Recurrence of CDAD.

Abbildung 83: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“

Subanalysis of Time to Recurrence of CDAD in Days For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With Confirmed C. Difficile And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=16)	Vancomycin (N=11)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Recurrence of CDAD by Kaplan-Meier Method ①	N[1]	12	9	
	Number of patients with Events (Censored)	2 (10)	3 (6)	0.457
	P10 time (95% CI)	7 (3.0, --)	7 (7.0, 25.0)	
	P20 time (95% CI)	25 (3.0, --)	8 (7.0, --)	
	Q1 (P25) time (95% CI)	25 (3.0, --)	25 (7.0, --)	
	Median (P50) time (95% CI)	25 (7.0, --)	26 (7.0, --)	
Time (days) [2]	n	2	3	
	Mean	5.0	13.3	
	SD	2.8	10.1	
	Min	3	7	
	Median	5.0	8.0	
	Max	7	25	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
[1] N= number of patients with positive Confirmed Clinical Response.
[2] Summary statistics for patients with observed event (CDAD Recurrence).
Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.
Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients had Recurrence of CDAD.

Abbildung 84: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit einer bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“

Subanalysis of Time to Recurrence of CDAD in Days For Patients With Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days FAS - For Patients With No Confirmed C. Difficile Infection And Other GI Pathogens Detected at Baseline				
Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=15)	Vancomycin (N=5)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Recurrence of CDAD by Kaplan-Meier Method §	N[1]	13	4	0.317
	Number of patients with Events (Censored)	1 (12)	1 (3)	
	P10 time (95% CI)	27 (8.0, --)	6 (6.0, --)	
	P20 time (95% CI)	27 (8.0, --)	6 (6.0, --)	
	Q1 (P25) time (95% CI)	27 (8.0, --)	6 (6.0, --)	
	Median (P50) time (95% CI)	27 (--, --)	26 (6.0, --)	
Time (days)[2]	n	1	1	
	Mean	8.0	6.0	
	SD			
	Min	8	6	
	Median	8.0	6.0	
	Max	8	6	

Patients with confirmed C. difficile are patients having a positive C. difficile result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
[1] N= number of patients with positive Confirmed Clinical Response.
[2] Summary statistics for patients with observed event (CDAD Recurrence).
Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.
Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients had Recurrence of CDAD.

Abbildung 85: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“

Subanalysis of Time to Recurrence of CDAD in Days
For Patients With Confirmed Clinical Response at EOI+2 Days
FAS - For Patients With No Confirmed *C. Difficile* Infection And No Other GI Pathogens Detected at Baseline

Parameter	Category/Statistic	Randomized Treatment		Comparison
		Fidaxomicin (N=23)	Vancomycin (N=6)	Fidaxomicin vs Vancomycin Log-Rank Test P-Value
Time to Recurrence of CDAD by Kaplan-Meier Method [1]	N[1]	19	3	0.565
	Number of patients with Events (Censored)	2 (17)	0 (3)	
	P10 time (95% CI)	18 (18.0, --)	28 (--, --)	
	P20 time (95% CI)	27 (18.0, --)	28 (--, --)	
	Q1 (P25) time (95% CI)	27 (18.0, --)	28 (--, --)	
	Median (P50) time (95% CI)	27 (--, --)	28 (--, --)	
Time (days)[2]	n	2	0	
	Mean	18.0		
	SD	0.0		
	Min	18		
	Median	18.0		
	Max	18		

Patients with confirmed *C. difficile* are patients having a positive *C. difficile* result for 2 test types. GI: Gastrointestinal.
CI: Confidence interval, Q1: 1st Quartile estimate, SD: Standard Deviation, EOT: End of Treatment.
[1] N= number of patients with positive Confirmed Clinical Response.
[2] Summary statistics for patients with observed event (CDAD Recurrence).
Patients with confirmed clinical response at EOI+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.
Note: PXX time is the estimated time until XX% of the patients had Recurrence of CDAD.

Abbildung 86: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subanalyse (Patienten mit keiner bestätigten *C. difficile* und keinen anderen nachgewiesenen gastrointestinalen Pathogenen bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“

Anhang 4-H: Ergänzende Darstellung der Hauptanalysen und Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Mortalität

Endpunkt: „Todesfälle“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef01nt.sas [Output: ph2_ef01nta.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table 12.3.1.1****Source:** ADSL**Death, Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity
ITT Analysis Set**

Disease Severity	Randomized Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	
Overall	3 (3.0%)	0	NE
Non-severe	3 (6.1%)	0	NE
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds

Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:25:36

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef02nt.sas [Output: ph2_ef02nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.1.2

Source: ADSL

Death, Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (3.0%)	0	NE
< 2 years	3 (15.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.1%)	0	NE
< 2 years	3 (23.1%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:26:16

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef03nt.sas [Output: ph2_ef03nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.1.3

Source: ADSL

Death, Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (3.0%)	0	NE
Male	1 (1.7%)	0	NE
Female	2 (4.9%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.1%)	0	NE
Male	1 (4.2%)	0	NE
Female	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:27:05

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef04nt.sas [Output: ph2_ef04nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.1.4

Source: ADSL

Death, Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (3.0%)	0	NE
Europe	2 (3.6%)	0	NE
Rest of the world	1 (2.2%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.1%)	0	NE
Europe	2 (6.5%)	0	NE
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95 % CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:27:53

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Anhang 4-I: Ergänzende Darstellung der Hauptanalysen und Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität

Endpunkt: „Bestätigtes klinisches Ansprechen (CCR)“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef01pt.sas [Output: ph2_ef01pta.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.3.2.1**Source:** ADEFFD**Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days, Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity
ITT Analysis Set**

	Randomized Treatment		
			Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	
Overall	76 (76.0%)	31 (64.6%)	-11.42% (-27.33%, 4.49%) 0.1713
Non-severe	35 (71.4%)	13 (76.5%)	5.04% (-18.76%, 28.84%) 0.7627
Severe and/or recurrent	41 (80.4%)	18 (58.1%)	-22.33% (-42.83%, -1.82%) 0.0423

Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.92 (0.75, 1.13) 0.4426	0.1094	0.71 (0.29, 1.76) 0.4633	0.1120
1.09 (0.82, 1.46) 0.5542		1.49 (0.36, 6.12) 0.5838	
0.78 (0.58, 1.04) 0.0953		0.34 (0.11, 1.06) 0.0630	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 03Jul2019 15:29:30

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef02pt.sas [Output: ph2_ef02pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.2.2

Source: ADEFFD

Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days, Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	76 (76.0%)	31 (64.6%)	-11.42% (-27.33%, 4.49%) 0.1713
< 2 years	13 (65.0%)	9 (90.0%)	25.00% (-2.98%, 52.98%) 0.2103
>= 2 years to < 6 years	25 (75.8%)	12 (75.0%)	-0.76% (-26.52%, 25.01%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	23 (85.2%)	5 (38.5%)	-46.72% (-76.37%, -17.08%) 0.0075
>= 12 years to < 18 years	15 (75.0%)	5 (55.6%)	-19.44% (-57.05%, 18.16%) 0.3962

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.87 (0.68, 1.12) 0.2887	0.0557	0.57 (0.21, 1.56) 0.2726	0.0326
1.38 (0.94, 2.03) 0.0952		4.85 (0.51, 46.49) 0.1713	
1.02 (0.75, 1.40) 0.8817		1.12 (0.25, 5.11) 0.8836	
0.52 (0.28, 0.98) 0.0415		0.04 (0.00, 0.46) 0.0091	
0.79 (0.44, 1.42) 0.4337		0.44 (0.07, 2.71) 0.3791	

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (71.4%)	13 (76.5%)	5.04% (-18.76%, 28.84%) 0.7627
< 2 years	7 (53.8%)	4 (100.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	10 (83.3%)	5 (83.3%)	0.00% (-36.52%, 36.52%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	11 (78.6%)	2 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	2 (40.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.09 (0.82, 1.46) 0.5542	SM	1.49 (0.36, 6.12) 0.5838	SM
NE		NE	
1.00 (0.65, 1.55) >0.9999		1.00 (0.07, 13.87) >0.9999	
NE		NE	
NE		NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	18 (58.1%)	-22.33% (-42.83%, -1.82%) 0.0423
< 2 years	6 (85.7%)	5 (83.3%)	-2.38% (-41.89%, 37.13%) >0.9999
>= 2 years to < 6 years	15 (71.4%)	7 (70.0%)	-1.43% (-35.78%, 32.92%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	12 (92.3%)	3 (27.3%)	NE
>= 12 years to < 18 years	8 (80.0%)	3 (75.0%)	-5.00% (-54.15%, 44.15%) >0.9999

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____ (Van. To Fid.) ____		Odds Ratio# ____ (Van. To Fid.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.78 (0.58, 1.04) 0.0953	SM	0.34 (0.11, 1.06) 0.0630	SM
0.97 (0.61, 1.55) 0.9062		0.83 (0.04, 16.99) 0.9057	
1.04 (0.67, 1.60) 0.8687		1.17 (0.18, 7.56) 0.8716	
NE		NE	
0.84 (0.46, 1.55) 0.5858		0.38 (0.02, 8.10) 0.5316	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 03Jul2019 15:30:45

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef03pt.sas [Output: ph2_ef03pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.2.3

Source: ADEFFD

Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days, Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	76 (76.0%)	31 (64.6%)	-11.42% (-27.33%, 4.49%) 0.1713
Male	42 (71.2%)	19 (70.4%)	-0.82% (-21.56%, 19.93%) >0.9999
Female	34 (82.9%)	12 (57.1%)	-25.78% (-49.88%, -1.69%) 0.0363

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.88 (0.70, 1.10) 0.2641	0.2033	0.62 (0.26, 1.45) 0.2706	0.1969
1.02 (0.79, 1.31) 0.8896		1.09 (0.34, 3.52) 0.8909	
0.76 (0.53, 1.10) 0.1496		0.35 (0.10, 1.22) 0.0990	

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (71.4%)	13 (76.5%)	5.04% (-18.76%, 28.84%) 0.7627
Male	15 (62.5%)	8 (100.0%)	NE
Female	20 (80.0%)	5 (55.6%)	-24.44% (-60.50%, 11.61%) 0.2009

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.09 (0.82, 1.46) 0.5542	SM	1.49 (0.36, 6.12) 0.5838	SM
NE		NE	
0.78 (0.44, 1.38) 0.3971		0.42 (0.07, 2.36) 0.3226	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	18 (58.1%)	-22.33%(-42.83%, -1.82%) 0.0423
Male	27 (77.1%)	11 (57.9%)	-19.25%(-45.45%, 6.95%) 0.2119
Female	14 (87.5%)	7 (58.3%)	-29.17%(-61.43%, 3.09%) 0.1031

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.77 (0.57, 1.04) 0.0897	0.7124	0.32 (0.10, 1.06) 0.0615	0.6893
0.81 (0.57, 1.17) 0.2681		0.41 (0.10, 1.69) 0.2165	
0.73 (0.45, 1.18) 0.1968		0.25 (0.04, 1.71) 0.1580	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 03Jul2019 15:33:05

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef04pt.sas [Output: ph2_ef04pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.2.4

Source: ADEFFD

Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days, Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	76 (76.0%)	31 (64.6%)	-11.42% (-27.33%, 4.49%) 0.1713
Europe	41 (74.5%)	23 (65.7%)	-8.83% (-28.32%, 10.66%) 0.4749
Rest of the world	35 (77.8%)	8 (61.5%)	-16.24% (-45.34%, 12.86%) 0.2882

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.93 (0.75, 1.15) 0.5098	0.7731	0.73 (0.27, 2.00) 0.5454	0.8661
0.90 (0.69, 1.18) 0.4456		0.67 (0.25, 1.80) 0.4298	
0.96 (0.68, 1.35) 0.8129		0.80 (0.14, 4.60) 0.8026	

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (71.4%)	13 (76.5%)	5.04%(-18.76%, 28.84%) 0.7627
Europe	21 (67.7%)	12 (80.0%)	12.26%(-13.83%, 38.35%) 0.4968
Rest of the world	14 (77.8%)	1 (50.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.09 (0.82, 1.46) 0.5542	SM	1.49 (0.36, 6.12) 0.5838	SM
1.14 (0.81, 1.61) 0.4479		1.71 (0.39, 7.58) 0.4774	
NE		NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	18 (58.1%)	-22.33%(-42.83%, -1.82%) 0.0423
Europe	20 (83.3%)	11 (55.0%)	-28.33%(-54.75%, -1.92%) 0.0528
Rest of the world	21 (77.8%)	7 (63.6%)	-14.14%(-46.61%, 18.32%) 0.4318

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.81 (0.61, 1.07) 0.1317	0.3333	0.40 (0.12, 1.35) 0.1381	0.4048
0.70 (0.47, 1.05) 0.0848		0.24 (0.05, 1.10) 0.0658	
0.93 (0.63, 1.37) 0.6981		0.67 (0.10, 4.46) 0.6759	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 03Jul2019 15:34:58

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef05pta.sas [Output: ph2_ef05pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.2.5

Source: ADEFFD

Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days, Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	76 (76.0%)	31 (64.6%)	-11.42% (-27.33%, 4.49%) 0.1713
Tablets/Capsules	24 (77.4%)	8 (57.1%)	-20.28% (-50.09%, 9.53%) 0.2861
Oral Liquid/Suspension	52 (77.6%)	23 (76.7%)	-0.95% (-19.08%, 17.18%) >0.9999

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.83 (0.64, 1.09) 0.1806	0.1653	0.54 (0.22, 1.31) 0.1713	0.1507
0.69 (0.43, 1.12) 0.1329		0.28 (0.07, 1.16) 0.0794	
1.01 (0.80, 1.26) 0.9539		1.03 (0.35, 3.02) 0.9541	

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (71.4%)	13 (76.5%)	5.04% (-18.76%, 28.84%) 0.7627
Tablets/Capsules	11 (73.3%)	4 (66.7%)	-6.67% (-50.53%, 37.19%) >0.9999
Oral Liquid/Suspension	24 (72.7%)	9 (90.0%)	17.27% (-6.74%, 41.29%) 0.4068

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.04 (0.73, 1.49) 0.8087	0.4397	1.48 (0.33, 6.67) 0.6122	0.3572
0.91 (0.48, 1.73) 0.7714		0.73 (0.09, 5.63) 0.7604	
1.20 (0.90, 1.60) 0.2140		3.00 (0.33, 27.50) 0.3311	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. – Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	18 (58.1%)	-22.33%(-42.83%, -1.82%) 0.0423
Tablets/Capsules	13 (81.3%)	4 (50.0%)	-31.25%(-70.83%, 8.33%) 0.1670
Oral Liquid/Suspension	28 (82.4%)	14 (70.0%)	-12.35%(-36.18%, 11.47%) 0.3261

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.69 (0.47, 1.02) 0.0641	0.1980	0.21 (0.05, 0.87) 0.0317	0.1515
0.54 (0.27, 1.09) 0.0866		0.08 (0.01, 0.90) 0.0411	
0.89 (0.66, 1.22) 0.4826		0.60 (0.16, 2.31) 0.4580	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 13Dec2019 15:40:55

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Anhaltendes klinisches Ansprechen (SCR)“**Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef11t.sas [Output: ph2_ef11tb.lst]****Final****Study: 2819-cl-0202****Table 12.3.4.1****Source: ADEFFD****Sustained Clinical Response, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days****Dichotomous analysis Overall, by Disease Severity and Time Point****ITT Analysis Set**

Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	72 (94.7%)	24 (77.4%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
Non-severe	33 (94.3%)	10 (76.9%)	-17.36%(-41.52%, 6.80%) 0.1147
Severe and/or recurrent	39 (95.1%)	14 (77.8%)	-17.34%(-37.65%, 2.96%) 0.0639

Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.82 (0.67, 1.00) 0.0480	0.9914	0.19 (0.05, 0.71) 0.0137	0.9300
0.82 (0.60, 1.11) 0.1963		0.20 (0.03, 1.38) 0.1033	
0.82 (0.63, 1.06) 0.1240		0.18 (0.03, 1.09) 0.0620	

Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	68 (89.5%)	22 (71.0%)	-18.56%(-35.56%, -1.56%) 0.0228
Non-severe	32 (91.4%)	9 (69.2%)	-19.12%(-44.86%, 6.63%) 0.1029
Severe and/or recurrent	36 (87.8%)	13 (72.2%)	-17.78%(-40.46%, 4.91%) 0.1189

Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.80 (0.64, 1.00) 0.0538	0.9759	0.23 (0.07, 0.78) 0.0184	0.7268
0.80 (0.57, 1.12) 0.1870		0.19 (0.03, 1.30) 0.0901	
0.80 (0.59, 1.09) 0.1567		0.29 (0.07, 1.24) 0.0955	

Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87%(-34.50%, 0.76%) 0.0482
Non-severe	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31%(-36.65%, 14.02%) 0.3769
Severe and/or recurrent	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786

Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.82 (0.64, 1.03) 0.0903	0.5770	0.36 (0.12, 1.04) 0.0591	0.6861
0.87 (0.63, 1.20) 0.4037		0.44 (0.08, 2.34) 0.3381	
0.76 (0.54, 1.08) 0.1246		0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	

Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87%(-34.50%, 0.76%) 0.0482
Non-severe	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31%(-36.65%, 14.02%) 0.3769
Severe and/or recurrent	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786

Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.82 (0.64, 1.03) 0.0903	0.5770	0.36 (0.12, 1.04) 0.0591	0.6861
0.87 (0.63, 1.20) 0.4037		0.44 (0.08, 2.34) 0.3381	
0.76 (0.54, 1.08) 0.1246		0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:39:01

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef12t.sas [Output: ph2_ef12tb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.4.2

Source: ADEFFD

Sustained Clinical Response, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days

Dichotomous analysis Overall, by Age Group and Time Point, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	72 (94.7%)	24 (77.4%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
< 2 years	12 (92.3%)	7 (77.8%)	-14.53%(-45.31%, 16.25%) 0.5442
>= 2 years to < 6 years	22 (88.0%)	9 (75.0%)	-13.00%(-40.61%, 14.61%) 0.3666
>= 6 years to < 12 years	23 (100.0%)	4 (80.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	15 (100.0%)	4 (80.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.82 (0.67, 1.00) 0.0450	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
0.84 (0.57, 1.24) 0.3806		0.29 (0.02, 3.83) 0.3483	
0.85 (0.60, 1.22) 0.3806		0.41 (0.07, 2.42) 0.3246	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	68 (89.5%)	22 (71.0%)	-18.56%(-35.56%, -1.56%) 0.0228
< 2 years	12 (92.3%)	7 (77.8%)	-14.53%(-45.31%, 16.25%) 0.5442
>= 2 years to < 6 years	21 (84.0%)	7 (58.3%)	-23.86%(-55.22%, 7.49%) 0.1715
>= 6 years to < 12 years	22 (95.7%)	4 (80.0%)	-15.65%(-51.69%, 20.39%) 0.3307
>= 12 years to < 18 years	13 (86.7%)	4 (80.0%)	-12.86%(-50.42%, 24.71%) 0.4678

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.82 (0.65, 1.02) 0.0700	0.9563	0.25 (0.07, 0.93) 0.0392	0.9946
0.84 (0.57, 1.24) 0.3806		0.29 (0.02, 3.83) 0.3483	
0.73 (0.45, 1.17) 0.1857		0.25 (0.04, 1.40) 0.1150	
0.84 (0.53, 1.31) 0.4332		0.18 (0.01, 3.54) 0.2605	
0.86 (0.54, 1.37) 0.5270		0.31 (0.02, 6.12) 0.4397	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
< 2 years	11 (84.6%)	7 (77.8%)	-6.84% (-40.34%, 26.66%) >0.9999
>= 2 years to < 6 years	21 (84.0%)	8 (66.7%)	-20.83% (-50.61%, 8.94%) 0.1904
>= 6 years to < 12 years	21 (91.3%)	4 (80.0%)	-11.30% (-48.21%, 25.60%) 0.4594
>= 12 years to < 18 years	12 (80.0%)	3 (60.0%)	-25.71% (-72.40%, 20.97%) 0.2722

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.81 (0.62, 1.06) 0.1183	0.8885	0.36 (0.12, 1.11) 0.0754	0.9344
0.92 (0.60, 1.40) 0.6936		0.64 (0.07, 5.61) 0.6841	
0.76 (0.50, 1.17) 0.2127		0.29 (0.05, 1.57) 0.1496	
0.88 (0.56, 1.38) 0.5700		0.38 (0.03, 5.27) 0.4716	
0.70 (0.33, 1.48) 0.3493		0.25 (0.02, 2.58) 0.2441	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
< 2 years	11 (84.6%)	7 (77.8%)	-6.84% (-40.34%, 26.66%) >0.9999
>= 2 years to < 6 years	21 (84.0%)	8 (66.7%)	-20.83% (-50.61%, 8.94%) 0.1904
>= 6 years to < 12 years	21 (91.3%)	4 (80.0%)	-11.30% (-48.21%, 25.60%) 0.4594
>= 12 years to < 18 years	12 (80.0%)	3 (60.0%)	-25.71% (-72.40%, 20.97%) 0.2722

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.81 (0.62, 1.06) 0.1183	0.8885	0.36 (0.12, 1.11) 0.0754	0.9344
0.92 (0.60, 1.40) 0.6936		0.64 (0.07, 5.61) 0.6841	
0.76 (0.50, 1.17) 0.2127		0.29 (0.05, 1.57) 0.1496	
0.88 (0.56, 1.38) 0.5700		0.38 (0.03, 5.27) 0.4716	
0.70 (0.33, 1.48) 0.3493		0.25 (0.02, 2.58) 0.2441	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (94.3%)	10 (76.9%)	-17.36% (-41.52%, 6.80%) 0.1147
< 2 years	6 (85.7%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	9 (90.0%)	5 (100.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	11 (100.0%)	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	7 (100.0%)	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.82 (0.60, 1.11) 0.1963	SM	0.20 (0.03, 1.38) 0.1033	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (91.4%)	9 (69.2%)	-19.12%[(-44.86%, 6.63%)]0.1029
< 2 years	6 (85.7%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (80.0%)	4 (80.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	11 (100.0%)	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	7 (100.0%)	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.80 (0.57, 1.12) 0.1870	SM	0.19 (0.03, 1.30) 0.0901	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31% (-36.65%, 14.02%) 0.3769
< 2 years	5 (71.4%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (80.0%)	5 (100.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	11 (100.0%)	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	6 (85.7%)	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.87 (0.63, 1.20) 0.4037	SM	0.44 (0.08, 2.34) 0.3381	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31% (-36.65%, 14.02%) 0.3769
< 2 years	5 (71.4%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (80.0%)	5 (100.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	11 (100.0%)	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	6 (85.7%)	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.87 (0.63, 1.20) 0.4037	SM	0.44 (0.08, 2.34) 0.3381	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	39 (95.1%)	14 (77.8%)	-17.34% (-37.65%, 2.96%) 0.0639
< 2 years	6 (100.0%)	4 (80.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	13 (86.7%)	4 (57.1%)	-29.52% (-70.02%, 10.97%) 0.2743
>= 6 years to < 12 years	12 (100.0%)	3 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	8 (100.0%)	3 (100.0%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.82 (0.63, 1.06) 0.1240	SM	0.18 (0.03, 1.09) 0.0620	SM
NE		NE	
0.66 (0.34, 1.29) 0.2241		0.21 (0.02, 1.69) 0.1414	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	36 (87.8%)	13 (72.2%)	-17.78% (-40.46%, 4.91%) 0.1189
< 2 years	6 (100.0%)	4 (80.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	13 (86.7%)	3 (42.9%)	-43.81% (-84.31%, - 3.31%) 0.0536
>= 6 years to < 12 years	11 (91.7%)	3 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	6 (75.0%)	3 (100.0%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.80 (0.59, 1.09) 0.1567	SM	0.29 (0.07, 1.24) 0.0955	SM
NE		NE	
0.49 (0.21, 1.19) 0.1160		0.12 (0.01, 0.95) 0.0450	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
< 2 years	6 (100.0%)	4 (80.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	13 (86.7%)	3 (42.9%)	-43.81% (-84.31%, - 3.31%) 0.0536
>= 6 years to < 12 years	10 (83.3%)	3 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	6 (75.0%)	2 (66.7%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.76 (0.54, 1.08) 0.1246	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
0.49 (0.21, 1.19) 0.1160		0.12 (0.01, 0.95) 0.0450	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
< 2 years	6 (100.0%)	4 (80.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	13 (86.7%)	3 (42.9%)	-43.81% (-84.31%, -3.31%) 0.0536
>= 6 years to < 12 years	10 (83.3%)	3 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	6 (75.0%)	2 (66.7%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.76 (0.54, 1.08) 0.1246	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
0.49 (0.21, 1.19) 0.1160		0.12 (0.01, 0.95) 0.0450	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:41:33

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef13t.sas [Output: ph2_ef13tb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.4.3

Source: ADEFFD

Sustained Clinical Response, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days

Dichotomous analysis Overall, by Gender and Time Point, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	72 (94.7%)	24 (77.4%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
Male	39 (92.9%)	17 (89.5%)	-3.38%(-19.23%, 12.46%) 0.6425
Female	33 (97.1%)	7 (58.3%)	-38.73%(-67.19%, -10.26%) 0.0030

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.76 (0.59, 0.98) 0.0368	0.0712	0.17 (0.04, 0.73) 0.0179	0.0708
0.96 (0.81, 1.15) 0.6786		0.65 (0.10, 4.28) 0.6574	
0.60 (0.37, 0.97) 0.0383		0.04 (0.00, 0.42) 0.0070	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	68 (89.5%)	22 (71.0%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
Male	36 (85.7%)	16 (84.2%)	-1.11% (-18.35%, 16.13%) >0.9999
Female	32 (94.1%)	6 (50.0%)	-44.12% (-73.49%, -14.74%) 0.0021

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.72 (0.54, 0.98) 0.0363	0.0441	0.24 (0.07, 0.85) 0.0269	0.0420
0.99 (0.81, 1.20) 0.8997		0.89 (0.15, 5.36) 0.8978	
0.53 (0.30, 0.94) 0.0302		0.06 (0.01, 0.39) 0.0029	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Male	34 (81.0%)	16 (84.2%)	-0.79% (-20.57%, 18.99%) >0.9999
Female	31 (91.2%)	6 (50.0%)	-41.18% (-71.03%, -11.32%) 0.0054

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.74 (0.54, 1.01) 0.0542	0.0620	0.30 (0.10, 0.92) 0.0350	0.0453
0.99 (0.78, 1.25) 0.9378		0.94 (0.21, 4.25) 0.9372	
0.55 (0.31, 0.97) 0.0407		0.10 (0.02, 0.50) 0.0052	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Male	34 (81.0%)	16 (84.2%)	-0.79% (-20.57%, 18.99%) >0.9999
Female	31 (91.2%)	6 (50.0%)	-41.18% (-71.03%, -11.32%) 0.0054

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.74 (0.54, 1.01) 0.0542	0.0620	0.30 (0.10, 0.92) 0.0350	0.0453
0.99 (0.78, 1.25) 0.9378		0.94 (0.21, 4.25) 0.9372	
0.55 (0.31, 0.97) 0.0407		0.10 (0.02, 0.50) 0.0052	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (94.3%)	10 (76.9%)	-17.36% (-41.52%, 6.80%) 0.1147
Male	13 (86.7%)	7 (87.5%)	0.83% (-27.82%, 29.49%) >0.9999
Female	20 (100.0%)	3 (60.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.82 (0.60, 1.11) 0.1963	SM	0.20 (0.03, 1.38) 0.1033	SM
1.01 (0.73, 1.40) 0.9545		1.08 (0.08, 14.08) 0.9549	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (91.4%)	9 (69.2%)	-19.12% (-44.86%, 6.63%) 0.1029
Male	12 (80.0%)	6 (75.0%)	0.00% (-31.75%, 31.75%) >0.9999
Female	20 (100.0%)	3 (60.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.80 (0.57, 1.12) 0.1870	SM	0.19 (0.03, 1.30) 0.0901	SM
1.00 (0.69, 1.45) >0.9999		1.00 (0.07, 13.37) >0.9999	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31% (-36.65%, 14.02%) 0.3769
Male	11 (73.3%)	7 (87.5%)	8.93% (-22.49%, 40.35%) >0.9999
Female	19 (95.0%)	3 (60.0%)	-35.00% (-78.99%, 8.99%) 0.0913

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.84 (0.56, 1.26) 0.3979	0.1731	0.39 (0.06, 2.40) 0.3085	0.0865
1.11 (0.76, 1.63) 0.5775		1.91 (0.16, 22.20) 0.6055	
0.63 (0.31, 1.30) 0.2127		0.08 (0.01, 1.16) 0.0645	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31% (-36.65%, 14.02%) 0.3769
Male	11 (73.3%)	7 (87.5%)	8.93% (-22.49%, 40.35%) >0.9999
Female	19 (95.0%)	3 (60.0%)	-35.00% (-78.99%, 8.99%) 0.0913

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.84 (0.56, 1.26) 0.3979	0.1731	0.39 (0.06, 2.40) 0.3085	0.0865
1.11 (0.76, 1.63) 0.5775		1.91 (0.16, 22.20) 0.6055	
0.63 (0.31, 1.30) 0.2127		0.08 (0.01, 1.16) 0.0645	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	39 (95.1%)	14 (77.8%)	-17.34% (-37.65%, 2.96%) 0.0639
Male	26 (96.3%)	10 (90.9%)	-5.39% (-23.81%, 13.03%) 0.5007
Female	13 (92.9%)	4 (57.1%)	-35.71% (-74.78%, 3.35%) 0.0877

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.76 (0.54, 1.08) 0.1217	0.2227	0.20 (0.03, 1.34) 0.0972	0.4977
0.94 (0.77, 1.15) 0.5745		0.38 (0.02, 6.76) 0.5135	
0.62 (0.32, 1.19) 0.1480		0.10 (0.01, 1.28) 0.0772	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	36 (87.8%)	13 (72.2%)	-17.78%(-40.46%, 4.91%) 0.1189
Male	24 (88.9%)	10 (90.9%)	-1.40%(-21.24%, 18.44%) >0.9999
Female	12 (85.7%)	3 (42.9%)	-42.86%(-83.84%, -1.87%) 0.1196

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.70 (0.45, 1.11) 0.1263	0.1435	0.32 (0.06, 1.67) 0.1771	0.2576
0.98 (0.79, 1.22) 0.8905		0.83 (0.07, 10.27) 0.8868	
0.50 (0.21, 1.21) 0.1234		0.13 (0.02, 1.04) 0.0542	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786
Male	23 (85.2%)	9 (81.8%)	-6.64%(-32.53%, 19.25%) 0.6227
Female	12 (85.7%)	3 (42.9%)	-42.86%(-83.84%, -1.87%) 0.1196

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.68 (0.43, 1.09) 0.1060	0.1973	0.27 (0.06, 1.14) 0.0751	0.2920
0.92 (0.68, 1.26) 0.6230		0.59 (0.08, 4.12) 0.5919	
0.50 (0.21, 1.21) 0.1234		0.13 (0.02, 1.04) 0.0542	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786
Male	23 (85.2%)	9 (81.8%)	-6.64%(-32.53%, 19.25%) 0.6227
Female	12 (85.7%)	3 (42.9%)	-42.86%(-83.84%, -1.87%) 0.1196
Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.68 (0.43, 1.09) 0.1060	0.1973	0.27 (0.06, 1.14) 0.0751	0.2920
0.92 (0.68, 1.26) 0.6230		0.59 (0.08, 4.12) 0.5919	
0.50 (0.21, 1.21) 0.1234		0.13 (0.02, 1.04) 0.0542	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:45:54

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef14t.sas [Output: ph2_ef14tb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.3.4.4**Source:** ADEFFD

Sustained Clinical Response, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
Dichotomous analysis Overall, by Geographic Region and Time Point, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	72 (94.7%)	24 (77.4%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
Europe	37 (90.2%)	19 (82.6%)	-7.64%(-25.59%, 10.32%) 0.4431
Rest of the world	35 (100.0%)	5 (62.5%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.82 (0.67, 1.00) 0.0450	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
0.92 (0.74, 1.13) 0.4156		0.51 (0.12, 2.28) 0.3814	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	68 (89.5%)	22 (71.0%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
Europe	36 (87.8%)	17 (73.9%)	-10.53% (-30.71%, 9.64%) 0.2991
Rest of the world	32 (91.4%)	5 (62.5%)	-34.47% (-68.52%, -0.42%) 0.0189

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.75 (0.56, 1.01) 0.0626	0.3063	0.16 (0.04, 0.64) 0.0097	0.1237
0.88 (0.68, 1.13) 0.3236		0.47 (0.12, 1.85) 0.2821	
0.64 (0.38, 1.11) 0.1110		0.05 (0.00, 0.60) 0.0182	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Europe	34 (82.9%)	17 (73.9%)	-9.01% (-30.34%, 12.31%) 0.5191
Rest of the world	31 (88.6%)	5 (62.5%)	-31.44% (-65.96%, 3.08%) 0.0426

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.77 (0.57, 1.05) 0.0939	0.3486	0.25 (0.08, 0.82) 0.0221	0.1621
0.89 (0.67, 1.18) 0.4201		0.58 (0.17, 2.01) 0.3928	
0.67 (0.39, 1.15) 0.1419		0.11 (0.01, 0.81) 0.0308	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Europe	34 (82.9%)	17 (73.9%)	-9.01% (-30.34%, 12.31%) 0.5191
Rest of the world	31 (88.6%)	5 (62.5%)	-31.44% (-65.96%, 3.08%) 0.0426

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.77 (0.57, 1.05) 0.0939	0.3486	0.25 (0.08, 0.82) 0.0221	0.1621
0.89 (0.67, 1.18) 0.4201		0.58 (0.17, 2.01) 0.3928	
0.67 (0.39, 1.15) 0.1419		0.11 (0.01, 0.81) 0.0308	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (94.3%)	10 (76.9%)	-17.36% (-41.52%, 6.80%) 0.1147
Europe	19 (90.5%)	10 (83.3%)	-7.14% (-31.68%, 17.40%) 0.6100
Rest of the world	14 (100.0%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.82 (0.60, 1.11) 0.1963	SM	0.20 (0.03, 1.38) 0.1033	SM
0.92 (0.69, 1.23) 0.5765		0.53 (0.06, 4.32) 0.5499	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (91.4%)	9 (69.2%)	-19.12% (-44.86%, 6.63%) 0.1029
Europe	19 (90.5%)	9 (75.0%)	-8.66% (-34.68%, 17.36%) 0.5932
Rest of the world	13 (92.9%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.80 (0.57, 1.12) 0.1870	SM	0.19 (0.03, 1.30) 0.0901	SM
0.90 (0.66, 1.23) 0.5264		0.47 (0.06, 3.92) 0.4885	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31%(-36.65%, 14.02%) 0.3769
Europe	18 (85.7%)	10 (83.3%)	-2.38%(-28.24%, 23.48%) >0.9999
Rest of the world	12 (85.7%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.87 (0.63, 1.20) 0.4037	SM	0.44 (0.08, 2.34) 0.3381	SM
0.97 (0.71, 1.32) 0.8575		0.83 (0.12, 5.85) 0.8545	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31%(-36.65%, 14.02%) 0.3769
Europe	18 (85.7%)	10 (83.3%)	-2.38%(-28.24%, 23.48%) >0.9999
Rest of the world	12 (85.7%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.87 (0.63, 1.20) 0.4037	SM	0.44 (0.08, 2.34) 0.3381	SM
0.97 (0.71, 1.32) 0.8575		0.83 (0.12, 5.85) 0.8545	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	39 (95.1%)	14 (77.8%)	-17.34% (-37.65%, 2.96%) 0.0639
Europe	18 (90.0%)	9 (81.8%)	-8.18% (-34.49%, 18.13%) 0.6015
Rest of the world	21 (100.0%)	5 (71.4%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.82 (0.63, 1.06) 0.1240	SM	0.18 (0.03, 1.09) 0.0620	SM
0.91 (0.66, 1.25) 0.5526		0.50 (0.06, 4.15) 0.5210	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	36 (87.8%)	13 (72.2%)	-17.78%(-40.46%, 4.91%) 0.1189
Europe	17 (85.0%)	8 (72.7%)	-12.27%(-42.89%, 18.35%) 0.6381
Rest of the world	19 (90.5%)	5 (71.4%)	-23.57%(-58.37%, 11.23%) 0.1556

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.80 (0.59, 1.10) 0.1687	0.6867	0.25 (0.05, 1.21) 0.0847	0.4296
0.86 (0.57, 1.28) 0.4516		0.47 (0.08, 2.87) 0.4137	
0.75 (0.47, 1.21) 0.2434		0.13 (0.01, 1.76) 0.1255	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786
Europe	16 (80.0%)	7 (63.6%)	-16.36%(-49.76%, 17.03%) 0.4055
Rest of the world	19 (90.5%)	5 (71.4%)	-23.57%(-58.37%, 11.23%) 0.1556

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.77 (0.55, 1.09) 0.1447	0.8730	0.24 (0.05, 1.12) 0.0686	0.4435
0.80 (0.48, 1.31) 0.3674		0.44 (0.08, 2.27) 0.3250	
0.75 (0.47, 1.21) 0.2434		0.13 (0.01, 1.76) 0.1255	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786
Europe	16 (80.0%)	7 (63.6%)	-16.36%(-49.76%, 17.03%) 0.4055
Rest of the world	19 (90.5%)	5 (71.4%)	-23.57%(-58.37%, 11.23%) 0.1556
Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.77 (0.55, 1.09) 0.1447	0.8730	0.24 (0.05, 1.12) 0.0686	0.4435
0.80 (0.48, 1.31) 0.3674		0.44 (0.08, 2.27) 0.3250	
0.75 (0.47, 1.21) 0.2434		0.13 (0.01, 1.76) 0.1255	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:49:42

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef15t.sas [Output: ph2_ef15tb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.4.5

Source: ADEFFD

Sustained Clinical Response, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
 Dichotomous analysis Overall, by Drug Formulation and Time Point, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	72 (94.7%)	24 (77.4%)	-17.32% (-32.87%, -1.77%) 0.0129
Tablets/Capsules	24 (100.0%)	6 (75.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	48 (92.3%)	18 (78.3%)	-14.05% (-32.39%, 4.30%) 0.1224

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.82 (0.67, 1.00) 0.0450	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
NE		NE	
0.85 (0.67, 1.07) 0.1581		0.30 (0.07, 1.24) 0.0970	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	68 (89.5%)	22 (71.0%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
Tablets/Capsules	23 (95.8%)	6 (75.0%)	-20.83% (-51.89%, 10.22%) 0.1468
Oral Liquid/Suspension	45 (86.5%)	16 (69.6%)	-17.27% (-37.66%, 3.11%) 0.0799

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.80 (0.62, 1.02) 0.0674	0.8983	0.20 (0.05, 0.83) 0.0269	0.5768
0.78 (0.52, 1.18) 0.2398		0.13 (0.01, 1.69) 0.1193	
0.81 (0.62, 1.06) 0.1247		0.30 (0.08, 1.11) 0.0702	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Tablets/Capsules	21 (87.5%)	5 (62.5%)	-25.00% (-61.06%, 11.06%) 0.1479
Oral Liquid/Suspension	44 (84.6%)	17 (73.9%)	-14.09% (-34.17%, 5.99%) 0.1759

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.77 (0.57, 1.05) 0.1045	0.6066	0.30 (0.10, 0.94) 0.0385	0.6746
0.71 (0.41, 1.25) 0.2370		0.24 (0.04, 1.55) 0.1334	
0.84 (0.65, 1.09) 0.1944		0.39 (0.11, 1.37) 0.1398	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	65 (85.5%)	22 (71.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Tablets/Capsules	21 (87.5%)	5 (62.5%)	-25.00% (-61.06%, 11.06%) 0.1479
Oral Liquid/Suspension	44 (84.6%)	17 (73.9%)	-14.09% (-34.17%, 5.99%) 0.1759

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.77 (0.57, 1.05) 0.1045	0.6066	0.30 (0.10, 0.94) 0.0385	0.6746
0.71 (0.41, 1.25) 0.2370		0.24 (0.04, 1.55) 0.1334	
0.84 (0.65, 1.09) 0.1944		0.39 (0.11, 1.37) 0.1398	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (94.3%)	10 (76.9%)	-17.36% (-41.52%, 6.80%) 0.1147
Tablets/Capsules	11 (100.0%)	2 (50.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	22 (91.7%)	8 (88.9%)	-2.78% (-26.10%, 20.54%) >0.9999

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.82 (0.60, 1.11) 0.1963	SM	0.20 (0.03, 1.38) 0.1033	SM
NE		NE	
0.97 (0.75, 1.26) 0.8170		0.73 (0.06, 9.16) 0.8054	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (91.4%)	9 (69.2%)	-19.12% (-44.86%, 6.63%) 0.1029
Tablets/Capsules	11 (100.0%)	2 (50.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	21 (87.5%)	7 (77.8%)	-3.80% (-29.45%, 21.84%) >0.9999

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.80 (0.57, 1.12) 0.1870	SM	0.19 (0.03, 1.30) 0.0901	SM
NE		NE	
0.96 (0.72, 1.28) 0.7742		0.67 (0.05, 8.52) 0.7552	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31% (-36.65%, 14.02%) 0.3769
Tablets/Capsules	10 (90.9%)	2 (50.0%)	-40.91% (-92.77%, 10.95%) 0.1538
Oral Liquid/Suspension	20 (83.3%)	8 (88.9%)	1.93% (-22.79%, 26.65%) >0.9999

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.75 (0.45, 1.26) 0.2760	0.2410	0.35 (0.05, 2.23) 0.2643	0.1908
0.55 (0.20, 1.49) 0.2402		0.10 (0.01, 1.71) 0.1121	
1.02 (0.77, 1.35) 0.8777		1.20 (0.11, 13.32) 0.8820	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (85.7%)	10 (76.9%)	-11.31% (-36.65%, 14.02%) 0.3769
Tablets/Capsules	10 (90.9%)	2 (50.0%)	-40.91% (-92.77%, 10.95%) 0.1538
Oral Liquid/Suspension	20 (83.3%)	8 (88.9%)	1.93% (-22.79%, 26.65%) >0.9999

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.75 (0.45, 1.26) 0.2760	0.2410	0.35 (0.05, 2.23) 0.2643	0.1908
0.55 (0.20, 1.49) 0.2402		0.10 (0.01, 1.71) 0.1121	
1.02 (0.77, 1.35) 0.8777		1.20 (0.11, 13.32) 0.8820	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	39 (95.1%)	14 (77.8%)	-17.34%(-37.65%, 2.96%) 0.0639
Tablets/Capsules	13 (100.0%)	4 (100.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	26 (92.9%)	10 (71.4%)	-21.43%(-46.94%, 4.09%) 0.1552

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.82 (0.63, 1.06) 0.1240	SM	0.18 (0.03, 1.09) 0.0620	SM
NE		NE	
0.77 (0.54, 1.09) 0.1382		0.19 (0.03, 1.22) 0.0803	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	36 (87.8%)	13 (72.2%)	-17.78% (-40.46%, 4.91%) 0.1189
Tablets/Capsules	12 (92.3%)	4 (100.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	24 (85.7%)	9 (64.3%)	-24.60% (-52.36%, 3.15%) 0.0966

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.80 (0.59, 1.09) 0.1567	SM	0.29 (0.07, 1.24) 0.0955	SM
NE		NE	
0.72 (0.48, 1.09) 0.1237		0.23 (0.04, 1.14) 0.0717	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
Tablets/Capsules	11 (84.6%)	3 (75.0%)	-9.62% (-56.36%, 37.13%) >0.9999
Oral Liquid/Suspension	24 (85.7%)	9 (64.3%)	-24.60% (-52.36%, 3.15%) 0.0966

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.80 (0.55, 1.16) 0.2374	0.5888	0.35 (0.07, 1.71) 0.1941	0.5836
0.89 (0.48, 1.63) 0.6990		0.55 (0.04, 8.27) 0.6621	
0.72 (0.48, 1.09) 0.1237		0.23 (0.04, 1.14) 0.0717	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	35 (85.4%)	12 (66.7%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
Tablets/Capsules	11 (84.6%)	3 (75.0%)	-9.62% (-56.36%, 37.13%) >0.9999
Oral Liquid/Suspension	24 (85.7%)	9 (64.3%)	-24.60% (-52.36%, 3.15%) 0.0966

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.80 (0.55, 1.16) 0.2374	0.5888	0.35 (0.07, 1.71) 0.1941	0.5836
0.89 (0.48, 1.63) 0.6990		0.55 (0.04, 8.27) 0.6621	
0.72 (0.48, 1.09) 0.1237		0.23 (0.04, 1.14) 0.0717	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 13Dec2019 15:43:11

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Globale Heilung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef11t.sas [Output: ph2_ef11tc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.3.5.1**Source:** ADEFFD**Global Cure, Dichotomous analysis Overall by Disease Severity and Time Point
ITT Analysis Set**

Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	74 (74.0%)	24 (50.0%)	-24.00% (-40.55%, -7.45%) 0.0053
Non-severe	33 (67.3%)	10 (58.8%)	-8.52% (-35.35%, 18.30%) 0.5641
Severe and/or recurrent	41 (80.4%)	14 (45.2%)	-35.23% (-55.86%, -14.60%) 0.0015

Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)_____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)_____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.70 (0.52, 0.95) 0.0209	0.1522	0.37 (0.18, 0.79) 0.0103	0.1071
0.87 (0.56, 1.36) 0.5493		0.69 (0.22, 2.16) 0.5262	
0.56 (0.37, 0.85) 0.0059		0.20 (0.07, 0.54) 0.0015	

Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	70 (70.0%)	23 (47.9%)	-22.08% (-38.83%, -5.34%) 0.0113
Non-severe	32 (65.3%)	10 (58.8%)	-6.48% (-33.41%, 20.44%) 0.7710
Severe and/or recurrent	38 (74.5%)	13 (41.9%)	-32.57% (-53.66%, -11.48%) 0.0047

Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.71 (0.52, 0.98) 0.0346	0.1436	0.43 (0.21, 0.91) 0.0264	0.1367
0.90 (0.58, 1.41) 0.6467		0.76 (0.24, 2.35) 0.6326	
0.56 (0.36, 0.88) 0.0112		0.25 (0.10, 0.64) 0.0040	

Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Non-severe	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) 1.0000
Severe and/or recurrent	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84% (-54.91%, -12.77%) 0.0049

Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.72 (0.52, 0.99) 0.0465	0.0796	0.46 (0.22, 0.97) 0.0413	0.0761
0.96 (0.61, 1.52) 0.8634		0.90 (0.29, 2.78) 0.8614	
0.53 (0.33, 0.86) 0.0094		0.24 (0.09, 0.62) 0.0031	

Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17%(-38.01%, -4.33%) 0.0194
Non-severe	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40%(-29.48%, 24.68%) 1.0000
Severe and/or recurrent	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84%(-54.91%, -12.77%) 0.0049

Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.72 (0.52, 0.99) 0.0465	0.0796	0.46 (0.22, 0.97) 0.0413	0.0761
0.96 (0.61, 1.52) 0.8634		0.90 (0.29, 2.78) 0.8614	
0.53 (0.33, 0.86) 0.0094		0.24 (0.09, 0.62) 0.0031	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:39:09

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef12t.sas [Output: ph2_ef12tc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.5.2

Source: ADEFFD

Global Cure, Dichotomous analysis Overall, by Age Group and Time Point, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	74 (74.0%)	24 (50.0%)	-24.00% (-40.55%, -7.45%) 0.0053
< 2 years	12 (60.0%)	7 (70.0%)	10.00% (-25.60%, 45.60%) 0.7020
>= 2 years to < 6 years	22 (66.7%)	9 (56.3%)	-10.42% (-39.56%, 18.73%) 0.5374
>= 6 years to < 12 years	24 (88.9%)	4 (30.8%)	-58.12% (-85.87%, - 30.37%) 0.0004
>= 12 years to < 18 years	16 (80.0%)	4 (44.4%)	-35.56% (-72.45%, 1.34%) 0.0880

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.66 (0.47, 0.92) 0.0151	0.0822	0.32 (0.15, 0.71) 0.0050	0.0271
1.17 (0.68, 2.00) 0.5765		1.56 (0.31, 7.87) 0.5933	
0.84 (0.51, 1.38) 0.5011		0.64 (0.19, 2.19) 0.4794	
0.35 (0.15, 0.79) 0.0118		0.06 (0.01, 0.30) 0.0008	
0.56 (0.26, 1.19) 0.1309		0.20 (0.04, 1.11) 0.0653	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	70 (70.0%)	23 (47.9%)	-22.08% (-38.83%, -5.34%) 0.0113
< 2 years	12 (60.0%)	7 (70.0%)	10.00% (-25.60%, 45.60%) 0.7020
>= 2 years to < 6 years	21 (63.6%)	8 (50.0%)	-13.64% (-43.13%, 15.85%) 0.5362
>= 6 years to < 12 years	23 (85.2%)	4 (30.8%)	-54.42% (-82.86%, - 25.97%) 0.0011
>= 12 years to < 18 years	14 (70.0%)	4 (44.4%)	-25.56% (-63.73%, 12.62%) 0.2371

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.68 (0.48, 0.96) 0.0268	0.1276	0.39 (0.18, 0.84) 0.0157	0.0662
1.17 (0.68, 2.00) 0.5765		1.56 (0.31, 7.87) 0.5933	
0.79 (0.45, 1.37) 0.3933		0.57 (0.17, 1.92) 0.3646	
0.36 (0.16, 0.83) 0.0162		0.08 (0.02, 0.38) 0.0016	
0.63 (0.29, 1.39) 0.2566		0.34 (0.07, 1.74) 0.1969	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17%(-38.01%, -4.33%) 0.0194
< 2 years	11 (55.0%)	7 (70.0%)	15.00%(-20.81%, 50.81%) 0.6942
>= 2 years to < 6 years	21 (63.6%)	8 (50.0%)	-13.64%(-43.13%, 15.85%) 0.5362
>= 6 years to < 12 years	22 (81.5%)	4 (30.8%)	-50.71%(-79.77%, - 21.66%) 0.0036
>= 12 years to < 18 years	13 (65.0%)	3 (33.3%)	-31.67%(-68.89%, 5.56%) 0.2256

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.66 (0.45, 0.97) 0.0332	0.0910	0.42 (0.19, 0.88) 0.0228	0.0643
1.27 (0.72, 2.24) 0.4047		1.91 (0.38, 9.59) 0.4323	
0.79 (0.45, 1.37) 0.3933		0.57 (0.17, 1.92) 0.3646	
0.38 (0.16, 0.87) 0.0223		0.10 (0.02, 0.46) 0.0032	
0.51 (0.19, 1.36) 0.1809		0.27 (0.05, 1.42) 0.1219	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17%(-38.01%, -4.33%) 0.0194
< 2 years	11 (55.0%)	7 (70.0%)	15.00%(-20.81%, 50.81%) 0.6942
>= 2 years to < 6 years	21 (63.6%)	8 (50.0%)	-13.64%(-43.13%, 15.85%) 0.5362
>= 6 years to < 12 years	22 (81.5%)	4 (30.8%)	-50.71%(-79.77%, - 21.66%) 0.0036
>= 12 years to < 18 years	13 (65.0%)	3 (33.3%)	-31.67%(-68.89%, 5.56%) 0.2256

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.66 (0.45, 0.97) 0.0332	0.0910	0.42 (0.19, 0.88) 0.0228	0.0643
1.27 (0.72, 2.24) 0.4047		1.91 (0.38, 9.59) 0.4323	
0.79 (0.45, 1.37) 0.3933		0.57 (0.17, 1.92) 0.3646	
0.38 (0.16, 0.87) 0.0223		0.10 (0.02, 0.46) 0.0032	
0.51 (0.19, 1.36) 0.1809		0.27 (0.05, 1.42) 0.1219	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (67.3%)	10 (58.8%)	-8.52% (-35.35%, 18.30%) 0.5641
< 2 years	6 (46.2%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	9 (75.0%)	5 (83.3%)	8.33% (-30.26%, 46.93%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	11 (78.6%)	1 (50.0%)	-28.57% (-100.00%, 43.98%) 0.4500
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	1 (20.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.87 (0.56, 1.36) 0.5493	SM	0.69 (0.22, 2.16) 0.5262	SM
NE		NE	
1.11 (0.68, 1.80) 0.6700		1.67 (0.13, 20.58) 0.6904	
0.64 (0.15, 2.61) 0.5306		0.27 (0.01, 5.77) 0.4040	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (65.3%)	10 (58.8%)	-6.48%[(-33.41%, 20.44%)]0.7710
< 2 years	6 (46.2%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (66.7%)	5 (83.3%)	16.67%[(-23.34%, 56.67%)]0.6148
>= 6 years to < 12 years	11 (78.6%)	1 (50.0%)	-28.57%[(-100.00%, 43.98%)]0.4500
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	1 (20.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.90 (0.58, 1.41) 0.6467	SM	0.76 (0.24, 2.35) 0.6326	SM
NE		NE	
1.25 (0.73, 2.14) 0.4152		2.50 (0.21, 29.25) 0.4653	
0.64 (0.15, 2.61) 0.5306		0.27 (0.01, 5.77) 0.4040	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
< 2 years	5 (38.5%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (66.7%)	5 (83.3%)	16.67% (-23.34%, 56.67%) 0.6148
>= 6 years to < 12 years	11 (78.6%)	1 (50.0%)	-28.57% (-100.00%, 43.98%) 0.4500
>= 12 years to < 18 years	6 (60.0%)	1 (20.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.96 (0.61, 1.52) 0.8634	SM	0.90 (0.29, 2.78) 0.8614	SM
NE		NE	
1.25 (0.73, 2.14) 0.4152		2.50 (0.21, 29.25) 0.4653	
0.64 (0.15, 2.61) 0.5306		0.27 (0.01, 5.77) 0.4040	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
< 2 years	5 (38.5%)	3 (75.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (66.7%)	5 (83.3%)	16.67% (-23.34%, 56.67%) 0.6148
>= 6 years to < 12 years	11 (78.6%)	1 (50.0%)	-28.57% (-100.00%, 43.98%) 0.4500
>= 12 years to < 18 years	6 (60.0%)	1 (20.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.96 (0.61, 1.52) 0.8634	SM	0.90 (0.29, 2.78) 0.8614	SM
NE		NE	
1.25 (0.73, 2.14) 0.4152		2.50 (0.21, 29.25) 0.4653	
0.64 (0.15, 2.61) 0.5306		0.27 (0.01, 5.77) 0.4040	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	14 (45.2%)	-35.23% (-55.86%, -14.60%) 0.0015
< 2 years	6 (85.7%)	4 (66.7%)	-19.05% (-64.82%, 26.72%) 0.5594
>= 2 years to < 6 years	13 (61.9%)	4 (40.0%)	-21.90% (-58.69%, 14.88%) 0.4414
>= 6 years to < 12 years	13 (100.0%)	3 (27.3%)	NE
>= 12 years to < 18 years	9 (90.0%)	3 (75.0%)	-15.00% (-61.33%, 31.33%) 0.5055

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.56 (0.37, 0.85) 0.0059	SM	0.20 (0.07, 0.54) 0.0015	SM
0.78 (0.41, 1.48) 0.4426		0.33 (0.02, 5.03) 0.4275	
0.65 (0.28, 1.48) 0.3024		0.41 (0.09, 1.92) 0.2573	
NE		NE	
0.83 (0.46, 1.52) 0.5530		0.33 (0.02, 7.14) 0.4823	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	38 (74.5%)	13 (41.9%)	-32.57% (-53.66%, - 11.48%) 0.0047
< 2 years	6 (85.7%)	4 (66.7%)	-19.05% (-64.82%, 26.72%) 0.5594
>= 2 years to < 6 years	13 (61.9%)	3 (30.0%)	-31.90% (-67.09%, 3.28%) 0.1351
>= 6 years to < 12 years	12 (92.3%)	3 (27.3%)	-65.03% (-95.08%, - 34.99%) 0.0022
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	3 (75.0%)	5.00% (-46.06%, 56.06%) >0.9999

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.59 (0.39, 0.90) 0.0138	0.1693	0.24 (0.07, 0.81) 0.0206	0.2289
0.78 (0.41, 1.48) 0.4426		0.33 (0.02, 5.03) 0.4275	
0.48 (0.18, 1.32) 0.1575		0.26 (0.05, 1.32) 0.1056	
0.30 (0.11, 0.79) 0.0145		0.03 (0.00, 0.36) 0.0053	
1.07 (0.53, 2.15) 0.8460		1.29 (0.09, 17.95) 0.8518	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84% (-54.91%, - 12.77%) 0.0049
< 2 years	6 (85.7%)	4 (66.7%)	-19.05% (-64.82%, 26.72%) 0.5594
>= 2 years to < 6 years	13 (61.9%)	3 (30.0%)	-31.90% (-67.09%, 3.28%) 0.1351
>= 6 years to < 12 years	11 (84.6%)	3 (27.3%)	-57.34% (-90.17%, - 24.52%) 0.0111
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	2 (50.0%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.53 (0.33, 0.86) 0.0094	SM	0.24 (0.09, 0.62) 0.0031	SM
0.78 (0.41, 1.48) 0.4426		0.33 (0.02, 5.03) 0.4275	
0.48 (0.18, 1.32) 0.1575		0.26 (0.05, 1.32) 0.1056	
0.32 (0.12, 0.87) 0.0254		0.07 (0.01, 0.51) 0.0087	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84% (-54.91%, -12.77%) 0.0049
< 2 years	6 (85.7%)	4 (66.7%)	-19.05% (-64.82%, 26.72%) 0.5594
>= 2 years to < 6 years	13 (61.9%)	3 (30.0%)	-31.90% (-67.09%, 3.28%) 0.1351
>= 6 years to < 12 years	11 (84.6%)	3 (27.3%)	-57.34% (-90.17%, -24.52%) 0.0111
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	2 (50.0%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.53 (0.33, 0.86) 0.0094	SM	0.24 (0.09, 0.62) 0.0031	SM
0.78 (0.41, 1.48) 0.4426		0.33 (0.02, 5.03) 0.4275	
0.48 (0.18, 1.32) 0.1575		0.26 (0.05, 1.32) 0.1056	
0.32 (0.12, 0.87) 0.0254		0.07 (0.01, 0.51) 0.0087	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:42:02

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef13t.sas [Output: ph2_ef13tc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.5.3

Source: ADEFFD

Global Cure, Dichotomous analysis Overall, by Gender and Time Point, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	74 (74.0%)	24 (50.0%)	-24.00%(-40.55%, -7.45%) 0.0053
Male	41 (69.5%)	17 (63.0%)	-6.53%(-28.20%, 15.15%) 0.6228
Female	33 (80.5%)	7 (33.3%)	-47.15%(-70.68%, -23.62%) 0.0005

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.61 (0.43, 0.87) 0.0066	0.0301	0.30 (0.14, 0.65) 0.0021	0.0198
0.91 (0.65, 1.27) 0.5639		0.75 (0.29, 1.94) 0.5493	
0.41 (0.22, 0.77) 0.0056		0.12 (0.04, 0.40) 0.0005	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	70 (70.0%)	23 (47.9%)	-22.08% (-38.83%, -5.34%) 0.0113
Male	38 (64.4%)	17 (63.0%)	-1.44% (-23.38%, 20.49%) >0.9999
Female	32 (78.0%)	6 (28.6%)	-49.48% (-72.58%, -26.37%) 0.0003

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.60 (0.41, 0.88) 0.0095	0.0132	0.33 (0.15, 0.70) 0.0040	0.0065
0.98 (0.69, 1.38) 0.8978		0.94 (0.36, 2.42) 0.8970	
0.37 (0.18, 0.73) 0.0046		0.11 (0.03, 0.37) 0.0004	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Male	36 (61.0%)	16 (59.3%)	-1.76% (-24.08%, 20.57%) >0.9999
Female	31 (75.6%)	6 (28.6%)	-47.04% (-70.41%, -23.67%) 0.0008

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.61 (0.41, 0.90) 0.0131	0.0195	0.35 (0.16, 0.74) 0.0058	0.0102
0.97 (0.67, 1.41) 0.8781		0.93 (0.37, 2.35) 0.8770	
0.38 (0.19, 0.76) 0.0063		0.13 (0.04, 0.42) 0.0007	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Male	36 (61.0%)	16 (59.3%)	-1.76% (-24.08%, 20.57%) >0.9999
Female	31 (75.6%)	6 (28.6%)	-47.04% (-70.41%, -23.67%) 0.0008

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.61 (0.41, 0.90) 0.0131	0.0195	0.35 (0.16, 0.74) 0.0058	0.0102
0.97 (0.67, 1.41) 0.8781		0.93 (0.37, 2.35) 0.8770	
0.38 (0.19, 0.76) 0.0063		0.13 (0.04, 0.42) 0.0007	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (67.3%)	10 (58.8%)	-8.52% (-35.35%, 18.30%) 0.5641
Male	13 (54.2%)	7 (87.5%)	33.33% (2.96%, 63.71%) 0.2045
Female	20 (80.0%)	3 (33.3%)	-46.67% (-81.23%, -12.11%) 0.0328

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.82 (0.49, 1.38) 0.4586	0.0112	0.86 (0.21, 3.51) 0.8341	0.0072
1.62 (1.03, 2.54) 0.0374		5.92 (0.63, 55.85) 0.1202	
0.42 (0.16, 1.07) 0.0693		0.13 (0.02, 0.68) 0.0163	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (65.3%)	10 (58.8%)	-6.48% (-33.41%, 20.44%) 0.7710
Male	12 (50.0%)	7 (87.5%)	37.50% (7.08%, 67.92%) 0.1006
Female	20 (80.0%)	3 (33.3%)	-46.67% (-81.23%, -12.11%) 0.0328

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.85 (0.50, 1.45) 0.5587	0.0079	0.94 (0.23, 3.82) 0.9259	0.0050
1.75 (1.08, 2.82) 0.0218		7.00 (0.74, 65.94) 0.0890	
0.42 (0.16, 1.07) 0.0693		0.13 (0.02, 0.68) 0.0163	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
Male	11 (45.8%)	7 (87.5%)	41.67% (11.29%, 72.04%) 0.0527
Female	19 (76.0%)	3 (33.3%)	-42.67% (-77.72%, -7.61%) 0.0403

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.92 (0.53, 1.57) 0.7466	0.0074	1.14 (0.28, 4.62) 0.8513	0.0055
1.91 (1.15, 3.17) 0.0126		8.27 (0.88, 78.01) 0.0649	
0.44 (0.17, 1.13) 0.0890		0.16 (0.03, 0.83) 0.0295	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
Male	11 (45.8%)	7 (87.5%)	41.67% (11.29%, 72.04%) 0.0527
Female	19 (76.0%)	3 (33.3%)	-42.67% (-77.72%, -7.61%) 0.0403

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.92 (0.53, 1.57) 0.7466	0.0074	1.14 (0.28, 4.62) 0.8513	0.0055
1.91 (1.15, 3.17) 0.0126		8.27 (0.88, 78.01) 0.0649	
0.44 (0.17, 1.13) 0.0890		0.16 (0.03, 0.83) 0.0295	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	14 (45.2%)	-35.23%(-55.86%, - 14.60%) 0.0015
Male	28 (80.0%)	10 (52.6%)	-27.37%(-53.44%, -1.30%) 0.0598
Female	13 (81.3%)	4 (33.3%)	-47.92%(-80.74%, - 15.10%) 0.0189

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.52 (0.32, 0.84) 0.0070	0.3306	0.18 (0.06, 0.52) 0.0015	0.4176
0.66 (0.42, 1.04) 0.0729		0.28 (0.08, 0.94) 0.0402	
0.41 (0.18, 0.94) 0.0363		0.12 (0.02, 0.66) 0.0148	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	38 (74.5%)	13 (41.9%)	-32.57%(-53.66%, - 11.48%) 0.0047
Male	26 (74.3%)	10 (52.6%)	-21.65%(-48.37%, 5.06%) 0.1365
Female	12 (75.0%)	3 (25.0%)	-50.00%(-82.41%, - 17.59%) 0.0200

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.49 (0.28, 0.85) 0.0117	0.1880	0.21 (0.07, 0.59) 0.0031	0.2445
0.71 (0.44, 1.13) 0.1498		0.38 (0.12, 1.25) 0.1116	
0.33 (0.12, 0.92) 0.0348		0.11 (0.02, 0.63) 0.0127	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84%(-54.91%, - 12.77%) 0.0049
Male	25 (71.4%)	9 (47.4%)	-24.06%(-51.04%, 2.92%) 0.1390
Female	12 (75.0%)	3 (25.0%)	-50.00%(-82.41%, - 17.59%) 0.0200

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.47 (0.27, 0.83) 0.0097	0.2386	0.20 (0.07, 0.57) 0.0024	0.2685
0.66 (0.39, 1.11) 0.1203		0.36 (0.11, 1.15) 0.0847	
0.33 (0.12, 0.92) 0.0348		0.11 (0.02, 0.63) 0.0127	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84%(-54.91%, - 12.77%) 0.0049
Male	25 (71.4%)	9 (47.4%)	-24.06%(-51.04%, 2.92%) 0.1390
Female	12 (75.0%)	3 (25.0%)	-50.00%(-82.41%, - 17.59%) 0.0200

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.47 (0.27, 0.83) 0.0097	0.2386	0.20 (0.07, 0.57) 0.0024	0.2685
0.66 (0.39, 1.11) 0.1203		0.36 (0.11, 1.15) 0.0847	
0.33 (0.12, 0.92) 0.0348		0.11 (0.02, 0.63) 0.0127	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:46:20

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef14t.sas [Output: ph2_ef14tc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.5.4

Source: ADEFFD

Global Cure, Dichotomous analysis Overall, by Geographic Region and Time Point, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	74 (74.0%)	24 (50.0%)	-24.00%(-40.55%, -7.45%) 0.0053
Europe	37 (67.3%)	19 (54.3%)	-12.99%(-33.63%, 7.66%) 0.2667
Rest of the world	37 (82.2%)	5 (38.5%)	-43.76%(-72.47%, -15.05%) 0.0039

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.61 (0.41, 0.91) 0.0151	0.1739	0.28 (0.12, 0.62) 0.0019	0.0770
0.81 (0.57, 1.15) 0.2370		0.58 (0.24, 1.38) 0.2172	
0.47 (0.23, 0.94) 0.0336		0.14 (0.03, 0.52) 0.0038	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	70 (70.0%)	23 (47.9%)	-22.08% (-38.83%, -5.34%) 0.0113
Europe	36 (65.5%)	18 (51.4%)	-14.03% (-34.81%, 6.76%) 0.1953
Rest of the world	34 (75.6%)	5 (38.5%)	-37.09% (-66.37%, -7.82%) 0.0191

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.63 (0.42, 0.94) 0.0249	0.2880	0.34 (0.15, 0.74) 0.0064	0.2039
0.79 (0.54, 1.14) 0.2073		0.56 (0.24, 1.33) 0.1873	
0.51 (0.25, 1.03) 0.0614		0.20 (0.05, 0.75) 0.0166	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Europe	34 (61.8%)	17 (48.6%)	-13.25% (-34.20%, 7.71%) 0.2764
Rest of the world	33 (73.3%)	5 (38.5%)	-34.87% (-64.31%, -5.44%) 0.0434

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.64 (0.43, 0.96) 0.0329	0.3307	0.36 (0.17, 0.79) 0.0109	0.2350
0.79 (0.53, 1.17) 0.2364		0.58 (0.25, 1.38) 0.2180	
0.52 (0.26, 1.07) 0.0748		0.23 (0.06, 0.83) 0.0253	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Europe	34 (61.8%)	17 (48.6%)	-13.25% (-34.20%, 7.71%) 0.2764
Rest of the world	33 (73.3%)	5 (38.5%)	-34.87% (-64.31%, -5.44%) 0.0434

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.64 (0.43, 0.96) 0.0329	0.3307	0.36 (0.17, 0.79) 0.0109	0.2350
0.79 (0.53, 1.17) 0.2364		0.58 (0.25, 1.38) 0.2180	
0.52 (0.26, 1.07) 0.0748		0.23 (0.06, 0.83) 0.0253	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (67.3%)	10 (58.8%)	-8.52% (-35.35%, 18.30%) 0.5641
Europe	19 (61.3%)	10 (66.7%)	5.38% (-24.00%, 34.75%) >0.9999
Rest of the world	14 (77.8%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.87 (0.56, 1.36) 0.5493	SM	0.69 (0.22, 2.16) 0.5262	SM
1.09 (0.69, 1.71) 0.7167		1.26 (0.35, 4.61) 0.7235	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (65.3%)	10 (58.8%)	-6.48% (-33.41%, 20.44%) 0.7710
Europe	19 (61.3%)	10 (66.7%)	5.38% (-24.00%, 34.75%) >0.9999
Rest of the world	13 (72.2%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.90 (0.58, 1.41) 0.6467	SM	0.76 (0.24, 2.35) 0.6326	SM
1.09 (0.69, 1.71) 0.7167		1.26 (0.35, 4.61) 0.7235	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
Europe	18 (58.1%)	10 (66.7%)	8.60% (-20.91%, 38.11%) 0.7494
Rest of the world	12 (66.7%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.96 (0.61, 1.52) 0.8634	SM	0.90 (0.29, 2.78) 0.8614	SM
1.15 (0.72, 1.83) 0.5616		1.44 (0.40, 5.24) 0.5760	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
Europe	18 (58.1%)	10 (66.7%)	8.60% (-20.91%, 38.11%) 0.7494
Rest of the world	12 (66.7%)	0	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.96 (0.61, 1.52) 0.8634	SM	0.90 (0.29, 2.78) 0.8614	SM
1.15 (0.72, 1.83) 0.5616		1.44 (0.40, 5.24) 0.5760	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	14 (45.2%)	-35.23%(-55.86%, -14.60%) 0.0015
Europe	18 (75.0%)	9 (45.0%)	-30.00%(-57.85%, -2.15%) 0.0633
Rest of the world	23 (85.2%)	5 (45.5%)	-39.73%(-72.06%, -7.40%) 0.0193

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.57 (0.37, 0.87) 0.0091	0.7882	0.20 (0.07, 0.55) 0.0019	0.5438
0.60 (0.35, 1.03) 0.0621		0.27 (0.08, 0.98) 0.0461	
0.53 (0.27, 1.04) 0.0646		0.14 (0.03, 0.71) 0.0174	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	38 (74.5%)	13 (41.9%)	-32.57%(-53.66%, - 11.48%) 0.0047
Europe	17 (70.8%)	8 (40.0%)	-30.83%(-58.97%, -2.70%) 0.0664
Rest of the world	21 (77.8%)	5 (45.5%)	-32.32%(-65.67%, 1.02%) 0.0679

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.57 (0.37, 0.90) 0.0160	0.9406	0.26 (0.10, 0.68) 0.0061	0.8863
0.56 (0.31, 1.02) 0.0598		0.27 (0.08, 0.96) 0.0435	
0.58 (0.30, 1.15) 0.1205		0.24 (0.05, 1.06) 0.0597	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84%(-54.91%, -12.77%) 0.0049
Europe	16 (66.7%)	7 (35.0%)	-31.67%(-59.82%, -3.51%) 0.0679
Rest of the world	21 (77.8%)	5 (45.5%)	-32.32%(-65.67%, 1.02%) 0.0679

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.55 (0.35, 0.89) 0.0145	0.8244	0.25 (0.10, 0.67) 0.0057	0.9016
0.53 (0.27, 1.02) 0.0560		0.27 (0.08, 0.94) 0.0398	
0.58 (0.30, 1.15) 0.1205		0.24 (0.05, 1.06) 0.0597	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. To Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84%(-54.91%, -12.77%) 0.0049
Europe	16 (66.7%)	7 (35.0%)	-31.67%(-59.82%, -3.51%) 0.0679
Rest of the world	21 (77.8%)	5 (45.5%)	-32.32%(-65.67%, 1.02%) 0.0679

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.55 (0.35, 0.89) 0.0145	0.8244	0.25 (0.10, 0.67) 0.0057	0.9016
0.53 (0.27, 1.02) 0.0560		0.27 (0.08, 0.94) 0.0398	
0.58 (0.30, 1.15) 0.1205		0.24 (0.05, 1.06) 0.0597	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 03Jul2019 15:50:08

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef15t.sas [Output: ph2_ef15tc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.5.5

Source: ADEFFD

Global Cure, Dichotomous analysis Overall, by Drug Formulation and Time Point, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	74 (74.0%)	24 (50.0%)	-24.00%(-40.55%, -7.45%) 0.0053
Tablets/Capsules	26 (83.9%)	6 (42.9%)	-41.01%(-69.99%, -12.04%) 0.0107
Oral Liquid/Suspension	48 (71.6%)	18 (60.0%)	-11.64%(-32.23%, 8.94%) 0.3462

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.65 (0.46, 0.93) 0.0184	0.1699	0.29 (0.13, 0.68) 0.0043	0.1005
0.51 (0.27, 0.95) 0.0350		0.14 (0.03, 0.60) 0.0078	
0.84 (0.60, 1.16) 0.2904		0.59 (0.24, 1.47) 0.2580	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	70 (70.0%)	23 (47.9%)	-22.08% (-38.83%, -5.34%) 0.0113
Tablets/Capsules	25 (80.6%)	6 (42.9%)	-37.79% (-67.21%, -8.37%) 0.0171
Oral Liquid/Suspension	45 (67.2%)	17 (56.7%)	-10.50% (-31.49%, 10.50%) 0.3644

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.67 (0.47, 0.96) 0.0295	0.2097	0.34 (0.15, 0.77) 0.0099	0.1303
0.53 (0.28, 1.00) 0.0488		0.18 (0.05, 0.72) 0.0151	
0.84 (0.59, 1.20) 0.3479		0.64 (0.26, 1.55) 0.3213	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Tablets/Capsules	23 (74.2%)	5 (35.7%)	-38.48% (-67.93%, -9.03%) 0.0210
Oral Liquid/Suspension	44 (65.7%)	17 (56.7%)	-9.00% (-30.07%, 12.06%) 0.4959

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.64 (0.43, 0.97) 0.0347	0.1607	0.36 (0.16, 0.82) 0.0142	0.1259
0.48 (0.23, 1.00) 0.0505		0.19 (0.05, 0.75) 0.0176	
0.86 (0.60, 1.23) 0.4189		0.68 (0.28, 1.65) 0.3972	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	67 (67.0%)	22 (45.8%)	-21.17% (-38.01%, -4.33%) 0.0194
Tablets/Capsules	23 (74.2%)	5 (35.7%)	-38.48% (-67.93%, -9.03%) 0.0210
Oral Liquid/Suspension	44 (65.7%)	17 (56.7%)	-9.00% (-30.07%, 12.06%) 0.4959

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.64 (0.43, 0.97) 0.0347	0.1607	0.36 (0.16, 0.82) 0.0142	0.1259
0.48 (0.23, 1.00) 0.0505		0.19 (0.05, 0.75) 0.0176	
0.86 (0.60, 1.23) 0.4189		0.68 (0.28, 1.65) 0.3972	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	33 (67.3%)	10 (58.8%)	-8.52%(-35.35%, 18.30%) 0.5641
Tablets/Capsules	11 (73.3%)	2 (33.3%)	-40.00%(-83.86%, 3.86%) 0.1462
Oral Liquid/Suspension	22 (66.7%)	8 (80.0%)	13.33%(-16.22%, 42.89%) 0.6963

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.74 (0.40, 1.37) 0.3365	0.1237	0.60 (0.16, 2.29) 0.4573	0.0781
0.45 (0.14, 1.47) 0.1873		0.18 (0.02, 1.41) 0.1026	
1.20 (0.81, 1.78) 0.3629		2.00 (0.36, 11.06) 0.4270	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	32 (65.3%)	10 (58.8%)	-6.48%(-33.41%, 20.44%) 0.7710
Tablets/Capsules	11 (73.3%)	2 (33.3%)	-40.00%(-83.86%, 3.86%) 0.1462
Oral Liquid/Suspension	21 (63.6%)	8 (80.0%)	16.36%(-13.37%, 46.10%) 0.4557

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.76 (0.41, 1.40) 0.3762	0.1077	0.64 (0.17, 2.44) 0.5182	0.0625
0.45 (0.14, 1.47) 0.1873		0.18 (0.02, 1.41) 0.1026	
1.26 (0.84, 1.88) 0.2659		2.29 (0.42, 12.56) 0.3417	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
Tablets/Capsules	10 (66.7%)	2 (33.3%)	-33.33% (-77.96%, 11.30%) 0.3310
Oral Liquid/Suspension	20 (60.6%)	8 (80.0%)	19.39% (-10.48%, 49.27%) 0.4508

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.81 (0.43, 1.52) 0.5171	0.1301	0.81 (0.22, 3.00) 0.7483	0.0811
0.50 (0.15, 1.64) 0.2523		0.25 (0.03, 1.86) 0.1761	
1.32 (0.87, 2.00) 0.1891		2.60 (0.48, 14.23) 0.2705	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	30 (61.2%)	10 (58.8%)	-2.40% (-29.48%, 24.68%) >0.9999
Tablets/Capsules	10 (66.7%)	2 (33.3%)	-33.33% (-77.96%, 11.30%) 0.3310
Oral Liquid/Suspension	20 (60.6%)	8 (80.0%)	19.39% (-10.48%, 49.27%) 0.4508

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# ____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# ____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.81 (0.43, 1.52) 0.5171	0.1301	0.81 (0.22, 3.00) 0.7483	0.0811
0.50 (0.15, 1.64) 0.2523		0.25 (0.03, 1.86) 0.1761	
1.32 (0.87, 2.00) 0.1891		2.60 (0.48, 14.23) 0.2705	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	41 (80.4%)	14 (45.2%)	-35.23% (-55.86%, - 14.60%) 0.0015
Tablets/Capsules	15 (93.8%)	4 (50.0%)	-43.75% (-80.37%, - 7.13%) 0.0277
Oral Liquid/Suspension	26 (76.5%)	10 (50.0%)	-26.47% (-52.61%, - 0.33%) 0.0726

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.59 (0.39, 0.90) 0.0152	0.6386	0.14 (0.04, 0.56) 0.0051	0.2710
0.53 (0.26, 1.08) 0.0803		0.07 (0.01, 0.78) 0.0305	
0.65 (0.41, 1.05) 0.0804		0.31 (0.09, 1.00) 0.0506	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	38 (74.5%)	13 (41.9%)	-32.57% (-53.66%, - 11.48%) 0.0047
Tablets/Capsules	14 (87.5%)	4 (50.0%)	-37.50% (-75.75%, 0.75%) 0.1288
Oral Liquid/Suspension	24 (70.6%)	9 (45.0%)	-25.59% (-52.23%, 1.06%) 0.0855

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# _____(Van. To Fid.)____		Odds Ratio# _____(Van. To Fid.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.60 (0.39, 0.94) 0.0266	0.8101	0.22 (0.07, 0.71) 0.0111	0.4647
0.57 (0.28, 1.17) 0.1262		0.14 (0.02, 1.09) 0.0601	
0.64 (0.37, 1.08) 0.0965		0.34 (0.11, 1.08) 0.0664	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84% (-54.91%, - 12.77%) 0.0049
Tablets/Capsules	13 (81.3%)	3 (37.5%)	-43.75% (-82.37%, - 5.13%) 0.0649
Oral Liquid/Suspension	24 (70.6%)	9 (45.0%)	-25.59% (-52.23%, 1.06%) 0.0855

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.54 (0.32, 0.92) 0.0246	0.5528	0.22 (0.07, 0.66) 0.0071	0.4271
0.46 (0.18, 1.16) 0.1014		0.14 (0.02, 0.93) 0.0418	
0.64 (0.37, 1.08) 0.0965		0.34 (0.11, 1.08) 0.0664	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Van. - Fid.) (95% CI) p-value
Overall	37 (72.5%)	12 (38.7%)	-33.84% (-54.91%, - 12.77%) 0.0049
Tablets/Capsules	13 (81.3%)	3 (37.5%)	-43.75% (-82.37%, - 5.13%) 0.0649
Oral Liquid/Suspension	24 (70.6%)	9 (45.0%)	-25.59% (-52.23%, 1.06%) 0.0855

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Van. To Fid.)		Odds Ratio# (Van. To Fid.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.54 (0.32, 0.92) 0.0246	0.5528	0.22 (0.07, 0.66) 0.0071	0.4271
0.46 (0.18, 1.16) 0.1014		0.14 (0.02, 0.93) 0.0418	
0.64 (0.37, 1.08) 0.0965		0.34 (0.11, 1.08) 0.0664	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects are used.

Date 13Dec2019 15:43:36

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Zeit bis zum Sistieren einer Diarrhö“**Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km01pt.sas [Output: ph2_km01pta.lst]****Final****Study: 2819-cl-0202****Table 12.3.6.1****Source: ADTTE****Time to Resolution of Diarrhea in Hours, Kaplan Meier method****Overall and by Disease Severity****ITT Analysis Set**

Disease Severity	Category/Statistic	Randomized Treatment	
		Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	100	48
	Number of patients with Events (Censored)	74 (26)	32 (16)
	Median (P50) time (95% CI)	73.5 (30.0, 137.0)	100.0 (46.0, 168.0)
Non-severe	N [1]	49	17
	Number of patients with Events (Censored)	34 (15)	11 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	97.0 (39.0, 148.0)	100.0 (27.0, --)
Severe and/or recurrent	N [1]	51	31
	Number of patients with Events (Censored)	40 (11)	21 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	42.0 (23.0, 143.0)	102.0 (45.0, 172.0)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

Log-rank Test p-value	Cox Model#	
	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.2514	0.79	0.7060
	(0.51, 1.22)	
	0.2797	
0.4982	0.79	
	(0.39, 1.60)	
	0.5081	
0.1986	0.71	
	(0.41, 1.21)	
	0.2087	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation, were censored at day of discontinuation (days converted to hours). [1] N = number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor. For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, severity and treatment-severity interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Date 07Jun2019 17:24:01

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km02pt.sas [Output: ph2_km02pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.6.2

Source: ADTTE

Time to Resolution of Diarrhea in Hours, Kaplan Meier method
Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	100	48
	Number of patients with Events (Censored)	74 (26)	32 (16)
	Median (P50) time (95% CI)	73.5 (30.0, 137.0)	100.0 (46.0, 168.0)
< 2 years	N [1]	20	10
	Number of patients with Events (Censored)	11 (9)	8 (2)
	Median (P50) time (95% CI)	170.0 (26.0, --)	67.0 (29.0, 146.0)
>= 2 years to < 6 years	N [1]	33	16
	Number of patients with Events (Censored)	24 (9)	10 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	105.0 (22.0, 151.0)	115.5 (57.0, --)
>= 6 years to < 12 years	N [1]	27	13
	Number of patients with Events (Censored)	23 (4)	8 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	34.0 (12.0, 99.0)	73.0 (1.0, --)
>= 12 years to < 18 years	N [1]	20	9
	Number of patients with Events (Censored)	16 (4)	6 (3)

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
	Median (P50) time (95% CI)	64.0 (3.0, 146.0)	168.0 (1.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.2514	0.83	0.2315
	(0.54, 1.27)	
	0.3818	
0.1670	1.90	
	(0.75, 4.85)	
	0.1774	
0.3822	0.72	
	(0.34, 1.51)	
	0.3879	
0.2009	0.61	
	(0.27, 1.36)	
	0.2235	
0.2756	0.60	
	(0.23, 1.55)	
	0.2920	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	49	17
	Number of patients with Events (Censored)	34 (15)	11 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	97.0 (39.0, 148.0)	100.0 (27.0, --)
< 2 years	N [1]	13	4
	Number of patients with Events (Censored)	5 (8)	3 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 2 years to < 6 years	N [1]	12	6
	Number of patients with Events (Censored)	10 (2)	3 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	87.5 (1.0, 151.0)	NE
>= 6 years to < 12 years	N [1]	14	2
	Number of patients with Events (Censored)	11 (3)	2 (0)
	Median (P50) time (95% CI)	53.5 (1.0, 145.0)	74.5 (1.0, 148.0)
>= 12 years to < 18 years	N [1]	10	5
	Number of patients with Events (Censored)	8 (2)	3 (2)
	Median (P50) time (95% CI)	40.0 (1.0, 97.0)	168.0 (3.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Non-severe _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.4982	0.80	SM
	(0.39, 1.63)	
	0.5326	
NE	NE	
0.2187	0.45	
	(0.12, 1.66)	
	0.2323	
0.8467	1.16	
	(0.25, 5.29)	
	0.8512	
0.3007	0.51	
	(0.13, 1.97)	
	0.3311	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	51	31
	Number of patients with Events (Censored)	40 (11)	21 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	42.0 (23.0, 143.0)	102.0 (45.0, 172.0)
< 2 years	N [1]	7	6
	Number of patients with Events (Censored)	6 (1)	5 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	35.0 (1.0, 170.0)	104.5 (29.0, --)
>= 2 years to < 6 years	N [1]	21	10
	Number of patients with Events (Censored)	14 (7)	7 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	137.0 (22.0, --)	115.5 (1.0, --)
>= 6 years to < 12 years	N [1]	13	11
	Number of patients with Events (Censored)	12 (1)	6 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	24.0 (1.0, 47.0)	73.0 (1.0, --)
>= 12 years to < 18 years	N [1]	10	4
	Number of patients with Events (Censored)	8 (2)	3 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	71.0 (1.0, 152.0)	136.0 (1.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
	_____ Cox Model# _____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.1986	0.69	0.5974
	(0.40, 1.21)	
	0.1952	
0.8497	0.89	
	(0.26, 3.00)	
	0.8513	
0.9616	0.98	
	(0.39, 2.43)	
	0.9620	
0.0752	0.43	
	(0.16, 1.16)	
	0.0973	
0.6207	0.72	
	(0.19, 2.74)	
	0.6246	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation, were censored at day of discontinuation (days converted to hours). [1] N = number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using Cox semiparametric model with treatment as prediction factor. For Overall category, Cox semiparametric model includes treatment, age group and treatment-age interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Date 07Jun2019 17:25:21

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km03pt.sas [Output: ph2_km03pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.6.3

Source: ADTTE

Time to Resolution of Diarrhea in Hours, Kaplan Meier method
Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Gender	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	100	48
	Number of patients with Events (Censored)	74 (26)	32 (16)
	Median (P50) time (95% CI)	73.5 (30.0, 137.0)	100.0 (46.0, 168.0)
Male	N [1]	59	27
	Number of patients with Events (Censored)	40 (19)	19 (8)
	Median (P50) time (95% CI)	99.0 (29.0, 162.0)	102.0 (45.0, 148.0)
Female	N [1]	41	21
	Number of patients with Events (Censored)	34 (7)	13 (8)
	Median (P50) time (95% CI)	49.0 (7.0, 122.0)	97.0 (29.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.2514	0.75	0.1729
	(0.49, 1.14)	
	0.1761	
0.9730	0.99	
	(0.57, 1.73)	
	0.9733	
0.0363	0.50	
	(0.25, 0.99)	
	0.0455	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Gender	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	49	17
	Number of patients with Events (Censored)	34 (15)	11 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	97.0 (39.0, 148.0)	100.0 (27.0, --)
Male	N [1]	24	8
	Number of patients with Events (Censored)	14 (10)	5 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	146.5 (25.0, --)	124.0 (27.0, --)
Female	N [1]	25	9
	Number of patients with Events (Censored)	20 (5)	6 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	58.0 (4.0, 147.0)	57.0 (1.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Non-severe _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.4982	0.82	0.5146
	(0.40, 1.67)	
	0.5780	
0.7579	1.18	
	(0.40, 3.52)	
	0.7604	
0.5364	0.74	
	(0.27, 2.00)	
	0.5491	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Gender	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	51	31
	Number of patients with Events (Censored)	40 (11)	21 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	42.0 (23.0, 143.0)	102.0 (45.0, 172.0)
Male	N [1]	35	19
	Number of patients with Events (Censored)	26 (9)	14 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	42.0 (23.0, 143.0)	102.0 (29.0, 172.0)
Female	N [1]	16	12
	Number of patients with Events (Censored)	14 (2)	7 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	39.5 (2.0, 152.0)	125.0 (1.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
_____Cox Model#_____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.1986	0.64	0.2443
	(0.36, 1.13)	
	0.1234	
0.8266	0.93	
	(0.47, 1.85)	
	0.8291	
0.0210	0.33	
	(0.12, 0.94)	
	0.0374	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation, were censored at day of discontinuation (days converted to hours). [1] N = number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor. For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, gender and treatment-gender interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Date 07Jun2019 17:27:51

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km04pt.sas [Output: ph2_km04pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.6.4

Source: ADTTE

Time to Resolution of Diarrhea in Hours, Kaplan Meier method
 Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Geographic Region	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	100	48
	Number of patients with Events (Censored)	74 (26)	32 (16)
	Median (P50) time (95% CI)	73.5 (30.0, 137.0)	100.0 (46.0, 168.0)
Europe	N [1]	55	35
	Number of patients with Events (Censored)	39 (16)	22 (13)
	Median (P50) time (95% CI)	77.0 (24.0, 151.0)	129.0 (46.0, --)
Rest of the world	N [1]	45	13
	Number of patients with Events (Censored)	35 (10)	10 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	51.0 (26.0, 137.0)	100.0 (6.0, 172.0)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.2514	0.82	0.7583
	(0.53, 1.28)	
	0.3927	
0.2941	0.76	
	(0.45, 1.29)	
	0.3041	
0.8884	0.95	
	(0.46, 1.98)	
	0.8905	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Geographic Region	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	49	17
	Number of patients with Events (Censored)	34 (15)	11 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	97.0 (39.0, 148.0)	100.0 (27.0, --)
Europe	N [1]	31	15
	Number of patients with Events (Censored)	20 (11)	10 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	115.0 (25.0, --)	100.0 (27.0, --)
Rest of the world	N [1]	18	2
	Number of patients with Events (Censored)	14 (4)	1 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	69.5 (3.0, 148.0)	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Non-severe _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.4982	0.66	0.6395
	(0.21, 2.04)	
	0.4685	
0.7297	0.87	
	(0.39, 1.92)	
	0.7324	
0.5864	0.56	
	(0.06, 5.05)	
	0.6075	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Geographic Region	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	51	31
	Number of patients with Events (Censored)	40 (11)	21 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	42.0 (23.0, 143.0)	102.0 (45.0, 172.0)
Europe	N [1]	24	20
	Number of patients with Events (Censored)	19 (5)	12 (8)
	Median (P50) time (95% CI)	27.0 (16.0, 162.0)	129.0 (41.0, --)
Rest of the world	N [1]	27	11
	Number of patients with Events (Censored)	21 (6)	9 (2)
	Median (P50) time (95% CI)	51.0 (17.0, 143.0)	100.0 (6.0, 172.0)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
	_____ Cox Model# _____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.1986	0.74	0.3420
	(0.43, 1.28)	
	0.2838	
0.1588	0.59	
	(0.28, 1.25)	
	0.1706	
0.9031	0.95	
	(0.40, 2.25)	
	0.9043	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation, were censored at day of discontinuation (days converted to hours). [1] N = number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor. For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, region and treatment-region interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Date 07Jun2019 17:30:18

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km05pt.sas [Output: ph2_km05pta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.6.5

Source: ADTTE

Time to Resolution of Diarrhea in Hours, Kaplan Meier method
 Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Drug Formulation	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	100	48
	Number of patients with Events (Censored)	74 (26)	32 (16)
	Median (P50) time (95% CI)	73.5 (30.0, 137.0)	100.0 (46.0, 168.0)
Tablets/Capsules	N [1]	31	14
	Number of patients with Events (Censored)	26 (5)	11 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	39.0 (15.0, 91.0)	37.0 (1.0, 168.0)
Oral Liquid/ Suspension	N [1]	67	30
	Number of patients with Events (Censored)	48 (19)	21 (9)
	Median (P50) time (95% CI)	99.0 (30.0, 148.0)	101.0 (57.0, 172.0)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
_____Cox Model#_____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.2514	0.91	0.9187
	(0.59, 1.41)	
	0.6684	

_ Disease Severity : Total _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.8633	0.94	
	(0.46, 1.92)	
	0.8679	
0.6264	0.88	
	(0.52, 1.49)	
	0.6321	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Drug Formulation	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	49	17
	Number of patients with Events (Censored)	34 (15)	11 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	97.0 (39.0, 148.0)	100.0 (27.0, --)
Tablets/Capsules	N [1]	15	6
	Number of patients with Events (Censored)	12 (3)	5 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	39.0 (1.0, 97.0)	76.0 (1.0, --)
Oral Liquid/ Suspension	N [1]	33	10
	Number of patients with Events (Censored)	22 (11)	6 (4)
	Median (P50) time (95% CI)	122.0 (58.0, 170.0)	78.5 (27.0, --)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Non-severe _		
_____ Cox Model# _____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.4982	0.84	0.9006
	(0.41, 1.72)	
	0.6273	
0.7212	0.83	
	(0.29, 2.41)	
	0.7341	
0.7900	0.88	
	(0.33, 2.33)	

_ Disease Severity : Non-severe _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
	0.7908	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Drug Formulation	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	51	31
	Number of patients with Events (Censored)	40 (11)	21 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	42.0 (23.0, 143.0)	102.0 (45.0, 172.0)
Tablets/Capsules	N [1]	16	8
	Number of patients with Events (Censored)	14 (2)	6 (2)
	Median (P50) time (95% CI)	38.0 (16.0, 146.0)	37.0 (1.0, --)
Oral Liquid/ Suspension	N [1]	34	20
	Number of patients with Events (Censored)	26 (8)	15 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	38.5 (22.0, 162.0)	111.5 (41.0, 172.0)
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
_____Cox Model#_____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.1986	0.85	0.8563
	(0.47, 1.52)	
	0.5803	
0.8401	0.91	
	(0.34, 2.44)	
	0.8448	
0.5305	0.81	
	(0.42, 1.57)	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
_____Cox Model#_____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Van. To Fid.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
	0.5373	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Patients who completed the 10 day treatment period but did not show resolution of diarrhea until EOT were censored at Day 10 (240 hours). Patients who did not complete the 10 day treatment period, discontinued treatment earlier but did not show resolution of diarrhea until day of discontinuation, were censored at day of discontinuation (days converted to hours). [1] N = number of patients in total, with valid Resolution of Diarrhea status.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients achieve resolution of Diarrhea.

Patients whose diarrhea did not continue after the first dose of study drug are included with a time to resolution to diarrhea of 1 hour.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor. For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, formulation and treatment-formulation interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Date 13Dec2019 15:46:03

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Rekurrenz der CDAD“**Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef11t.sas [Output: ph2_ef11ta.lst]****Final****Study: 2819-cl-0202****Table 12.3.3.1****Source: ADEFFD****Recurrence of CDAD, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days****Dichotomous analysis Overall, by Disease Severity and Time Point****ITT Analysis Set**

Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (5.3%)	7 (22.6%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
Non-severe	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Severe and/or recurrent	2 (4.9%)	4 (22.2%)	NE

Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.23 (0.07, 0.74) 0.0135	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
NE		NE	
NE		NE	

Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (7.9%)	8 (25.8%)	-18.56%(-35.56%, -1.56%) 0.0228
Non-severe	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Severe and/or recurrent	4 (9.8%)	5 (27.8%)	NE

Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.30 (0.12, 0.80) 0.0161	SM	0.24 (0.08, 0.78) 0.0170	SM
NE		NE	
NE		NE	

Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Non-severe	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Severe and/or recurrent	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786

Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667		0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	

Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Non-severe	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Severe and/or recurrent	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786

Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667		0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:38:54

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef12t.sas [Output: ph2_ef12ta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.3.2

Source: ADEFFD

Recurrence of CDAD, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
 Dichotomous analysis Overall, by Age Group and Time Point, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (5.3%)	7 (22.6%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
< 2 years	1 (7.7%)	2 (22.2%)	NE
>= 2 years to < 6 years	3 (12.0%)	3 (25.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	1 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (20.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.23 (0.07, 0.74) 0.0135	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (7.9%)	8 (25.8%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
< 2 years	1 (7.7%)	2 (22.2%)	NE
>= 2 years to < 6 years	3 (12.0%)	4 (33.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (4.3%)	1 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (6.7%)	1 (20.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.30 (0.12, 0.80) 0.0161	SM	0.24 (0.08, 0.78) 0.0170	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
< 2 years	2 (15.4%)	2 (22.2%)	NE
>= 2 years to < 6 years	3 (12.0%)	4 (33.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	2 (8.7%)	1 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (13.3%)	2 (40.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
< 2 years	2 (15.4%)	2 (22.2%)	NE
>= 2 years to < 6 years	3 (12.0%)	4 (33.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	2 (8.7%)	1 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (13.3%)	2 (40.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	1 (25.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (10.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	1 (25.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (10.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
< 2 years	2 (28.6%)	1 (25.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (10.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (14.3%)	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
< 2 years	2 (28.6%)	1 (25.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (10.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (14.3%)	1 (50.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.9%)	4 (22.2%)	NE
< 2 years	0	1 (20.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (13.3%)	3 (42.9%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (9.8%)	5 (27.8%)	NE
< 2 years	0	1 (20.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (13.3%)	4 (57.1%)	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (8.3%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (12.5%)	0	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
< 2 years	0	1 (20.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (13.3%)	4 (57.1%)	NE
>= 6 years to < 12 years	2 (16.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (12.5%)	1 (33.3%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
< 2 years	0	1 (20.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (13.3%)	4 (57.1%)	NE
>= 6 years to < 12 years	2 (16.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (12.5%)	1 (33.3%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:41:07

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef13t.sas [Output: ph2_ef13ta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.3.3

Source: ADEFFD

Recurrence of CDAD, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
 Dichotomous analysis Overall, by Gender and Time Point, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (5.3%)	7 (22.6%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
Male	3 (7.1%)	2 (10.5%)	NE
Female	1 (2.9%)	5 (41.7%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.23 (0.07, 0.74) 0.0135	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (7.9%)	8 (25.8%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
Male	4 (9.5%)	2 (10.5%)	NE
Female	2 (5.9%)	6 (50.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.30 (0.12, 0.80) 0.0161	SM	0.24 (0.08, 0.78) 0.0170	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Male	6 (14.3%)	3 (15.8%)	NE
Female	3 (8.8%)	6 (50.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Male	6 (14.3%)	3 (15.8%)	NE
Female	3 (8.8%)	6 (50.0%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Male	2 (13.3%)	1 (12.5%)	NE
Female	0	2 (40.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Male	2 (13.3%)	1 (12.5%)	NE
Female	0	2 (40.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Male	3 (20.0%)	1 (12.5%)	NE
Female	1 (5.0%)	2 (40.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Male	3 (20.0%)	1 (12.5%)	NE
Female	1 (5.0%)	2 (40.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.9%)	4 (22.2%)	NE
Male	1 (3.7%)	1 (9.1%)	NE
Female	1 (7.1%)	3 (42.9%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (9.8%)	5 (27.8%)	NE
Male	2 (7.4%)	1 (9.1%)	NE
Female	2 (14.3%)	4 (57.1%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
Male	3 (11.1%)	2 (18.2%)	NE
Female	2 (14.3%)	4 (57.1%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Gender	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
Male	3 (11.1%)	2 (18.2%)	NE
Female	2 (14.3%)	4 (57.1%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:45:28

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef14t.sas [Output: ph2_ef14ta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.3.4

Source: ADEFFD

Recurrence of CDAD, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
 Dichotomous analysis Overall, by Geographic Region and Time Point, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (5.3%)	7 (22.6%)	-17.32%(-32.87%, -1.77%) 0.0129
Europe	4 (9.8%)	4 (17.4%)	NE
Rest of the world	0	3 (37.5%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.23 (0.07, 0.74) 0.0135	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (7.9%)	8 (25.8%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
Europe	5 (12.2%)	5 (21.7%)	-10.53% (-30.71%, 9.64%) 0.2991
Rest of the world	1 (2.9%)	3 (37.5%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.30 (0.12, 0.80) 0.0161	SM	0.24 (0.08, 0.78) 0.0170	SM
0.54 (0.17, 1.65) 0.2786		0.47 (0.12, 1.85) 0.2821	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Europe	7 (17.1%)	6 (26.1%)	-9.01% (-30.34%, 12.31%) 0.5191
Rest of the world	2 (5.7%)	3 (37.5%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
0.65 (0.25, 1.72) 0.3885		0.58 (0.17, 2.01) 0.3928	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Region	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87% (-34.50%, 0.76%) 0.0482
Europe	7 (17.1%)	6 (26.1%)	-9.01% (-30.34%, 12.31%) 0.5191
Rest of the world	2 (5.7%)	3 (37.5%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
0.65 (0.25, 1.72) 0.3885		0.58 (0.17, 2.01) 0.3928	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Europe	2 (9.5%)	2 (16.7%)	NE
Rest of the world	0	1 (100.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Europe	2 (9.5%)	2 (16.7%)	NE
Rest of the world	0	1 (100.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Europe	3 (14.3%)	2 (16.7%)	NE
Rest of the world	1 (7.1%)	1 (100.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Region	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Europe	3 (14.3%)	2 (16.7%)	NE
Rest of the world	1 (7.1%)	1 (100.0%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.9%)	4 (22.2%)	NE
Europe	2 (10.0%)	2 (18.2%)	NE
Rest of the world	0	2 (28.6%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (9.8%)	5 (27.8%)	NE
Europe	3 (15.0%)	3 (27.3%)	NE
Rest of the world	1 (4.8%)	2 (28.6%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
Europe	4 (20.0%)	4 (36.4%)	NE
Rest of the world	1 (4.8%)	2 (28.6%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Region	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. To Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83% (-44.90%, 3.24%) 0.0786
Europe	4 (20.0%)	4 (36.4%)	NE
Rest of the world	1 (4.8%)	2 (28.6%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 03Jul2019 15:49:16

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ef15t.sas [Output: ph2_ef15ta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.3.5

Source: ADEFFD

Recurrence of CDAD, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 Days
 Dichotomous analysis Overall, by Drug Formulation and Time Point, for Disease Severity Groups
 ITT Analysis Set

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (5.3%)	7 (22.6%)	-17.32% (-32.87%, -1.77%) 0.0129
Tablets/Capsules	0	2 (25.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	4 (7.7%)	5 (21.7%)	NE

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.23 (0.07, 0.74) 0.0135	SM	0.19 (0.05, 0.71) 0.0133	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (7.9%)	8 (25.8%)	-18.56% (-35.56%, -1.56%) 0.0228
Tablets/Capsules	1 (4.2%)	2 (25.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	5 (9.6%)	6 (26.1%)	-17.27% (-37.66%, 3.11%) 0.0799

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.30 (0.12, 0.80) 0.0161	SM	0.24 (0.08, 0.78) 0.0170	SM
NE		NE	
0.37 (0.13, 1.08) 0.0675		0.30 (0.08, 1.11) 0.0702	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87%(-34.50%, 0.76%) 0.0482
Tablets/Capsules	3 (12.5%)	3 (37.5%)	NE
Oral Liquid/Suspension	6 (11.5%)	6 (26.1%)	-14.09%(-34.17%, 5.99%) 0.1759

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
0.46 (0.17, 1.27) 0.1350		0.39 (0.11, 1.37) 0.1398	

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (11.8%)	9 (29.0%)	-16.87%(-34.50%, 0.76%) 0.0482
Tablets/Capsules	3 (12.5%)	3 (37.5%)	NE
Oral Liquid/Suspension	6 (11.5%)	6 (26.1%)	-14.09%(-34.17%, 5.99%) 0.1759

Disease Severity : Total			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.42 (0.18, 0.95) 0.0383	SM	0.34 (0.12, 0.96) 0.0417	SM
NE		NE	
0.46 (0.17, 1.27) 0.1350		0.39 (0.11, 1.37) 0.1398	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Tablets/Capsules	0	2 (50.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	2 (8.3%)	1 (11.1%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (5.7%)	3 (23.1%)	NE
Tablets/Capsules	0	2 (50.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	2 (8.3%)	1 (11.1%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Tablets/Capsules	1 (9.1%)	2 (50.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	3 (12.5%)	1 (11.1%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (11.4%)	3 (23.1%)	NE
Tablets/Capsules	1 (9.1%)	2 (50.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	3 (12.5%)	1 (11.1%)	NE

Disease Severity : Non-severe			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.9%)	4 (22.2%)	NE
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	2 (7.1%)	4 (28.6%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+9 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (9.8%)	5 (27.8%)	NE
Tablets/Capsules	1 (7.7%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	3 (10.7%)	5 (35.7%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+16 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Randomized Treatment			
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786
Tablets/Capsules	2 (15.4%)	1 (25.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	3 (10.7%)	5 (35.7%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+23 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
	Randomized Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)	Risk Difference (%) (Fid. - Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (12.2%)	6 (33.3%)	-20.83%(-44.90%, 3.24%) 0.0786
Tablets/Capsules	2 (15.4%)	1 (25.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	3 (10.7%)	5 (35.7%)	NE

Disease Severity : Severe and/or recurrent			
Time point: EOT+30 days			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.38 (0.13, 1.07) 0.0667	SM	0.29 (0.07, 1.11) 0.0702	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

For simple Fidaxomicin and Vancomycin percentages, all available patients with CCR=Yes at EOT+2 days are used as denominator, while for Risk difference, Relative Risk and Odds Ratio, only valid non-missing subjects for each visit are used.

Date 13Dec2019 15:42:49

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Zeit bis zur Rekurrenz der CDAD“**Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km01nt.sas [Output: ph2_km01nta.lst]****Final****Study: 2819-cl-0202****Table 12.3.7.1****Source: ADTTE****Time to Recurrence of CDAD in Days, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 days, Kaplan Meier method****Overall and by Disease Severity****ITT Analysis Set**

Disease Severity	Category/Statistic	Randomized Treatment	
		Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	76	31
	Number of patients with Events (Censored)	9 (67)	9 (22)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Non-severe	N [1]	35	13
	Number of patients with Events (Censored)	4 (31)	3 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Severe and/or recurrent	N [1]	41	18
	Number of patients with Events (Censored)	5 (36)	6 (12)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

Log-rank Test p-value	Cox Model#	
	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.0378	0.38	SM
	(0.15, 0.98)	
	0.0456	
NE	NE	
0.0540	0.33	
	(0.10, 1.08)	
	0.0677	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

[1] N = number of patients with positive Confirmed Clinical Response. * Type 3 overall interaction p-value.

Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients had Recurrence of CDAD.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor.

For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, severity and treatment-severity interaction.

Date 07Jun2019 17:16:26

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km02nt.sas [Output: ph2_km02nta.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.3.7.2**Source:** ADTTE**Time to Recurrence of CDAD in Days, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 days, Kaplan Meier method****Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups****ITT Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	76	31
	Number of patients with Events (Censored)	9 (67)	9 (22)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
< 2 years	N [1]	13	9
	Number of patients with Events (Censored)	2 (11)	2 (7)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 2 years to < 6 years	N [1]	25	12
	Number of patients with Events (Censored)	3 (22)	4 (8)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 6 years to < 12 years	N [1]	23	5
	Number of patients with Events (Censored)	2 (21)	1 (4)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 12 years to < 18 years	N [1]	15	5
	Number of patients with Events (Censored)	2 (13)	2 (3)

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.0378	0.37	SM
	(0.15, 0.96)	
	0.0407	
NE	NE	
NE	NE	
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	35	13
	Number of patients with Events (Censored)	4 (31)	3 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
< 2 years	N [1]	7	4
	Number of patients with Events (Censored)	2 (5)	1 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 2 years to < 6 years	N [1]	10	5
	Number of patients with Events (Censored)	1 (9)	0 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 6 years to < 12 years	N [1]	11	2
	Number of patients with Events (Censored)	0 (11)	1 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 12 years to < 18 years	N [1]	7	2
	Number of patients with Events (Censored)	1 (6)	1 (1)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Non-severe _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE
NE	NE	
NE	NE	
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Age Group	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	41	18
	Number of patients with Events (Censored)	5 (36)	6 (12)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
< 2 years	N [1]	6	5
	Number of patients with Events (Censored)	0 (6)	1 (4)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 2 years to < 6 years	N [1]	15	7
	Number of patients with Events (Censored)	2 (13)	4 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 6 years to < 12 years	N [1]	12	3
	Number of patients with Events (Censored)	2 (10)	0 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
>= 12 years to < 18 years	N [1]	8	3
	Number of patients with Events (Censored)	1 (7)	1 (2)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.0540	0.30	SM
	(0.09, 0.99)	
	0.0488	
NE	NE	
NE	NE	
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

[1] N = number of patients with positive Confirmed Clinical Response. * Type 3 overall interaction p-value.

Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients had Recurrence of CDAD.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using Cox semiparametric model with treatment as prediction factor.

For Overall category, Cox semiparametric model includes treatment, age group and treatment-age interaction.

Date 07Jun2019 17:17:43

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km03nt.sas [Output: ph2_km03nta.lst]**Final****Study: 2819-cl-0202****Table 12.3.7.3****Source: ADTTE****Time to Recurrence of CDAD in Days, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 days, Kaplan Meier method****Overall and by Gender, for Disease Severity Groups****ITT Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Gender	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	76	31
	Number of patients with Events (Censored)	9 (67)	9 (22)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Male	N [1]	42	19
	Number of patients with Events (Censored)	6 (36)	3 (16)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Female	N [1]	34	12
	Number of patients with Events (Censored)	3 (31)	6 (6)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
	_____Cox Model#_____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.0378	0.36	SM
	(0.14, 0.93)	
	0.0341	
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Gender	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	35	13
	Number of patients with Events (Censored)	4 (31)	3 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Male	N [1]	15	8
	Number of patients with Events (Censored)	3 (12)	1 (7)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Female	N [1]	20	5
	Number of patients with Events (Censored)	1 (19)	2 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

Disease Severity : Non-severe		
	Cox Model#	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Gender	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	41	18
	Number of patients with Events (Censored)	5 (36)	6 (12)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Male	N [1]	27	11
	Number of patients with Events (Censored)	3 (24)	2 (9)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Female	N [1]	14	7
	Number of patients with Events (Censored)	2 (12)	4 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.0540	0.33	SM
	(0.10, 1.11)	
	0.0726	
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

[1] N = number of patients with positive Confirmed Clinical Response. * Type 3 overall interaction p-value.

Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients had Recurrence of CDAD.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor.

For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, gender and treatment-gender interaction.

Date 07Jun2019 17:19:45

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km04nt.sas [Output: ph2_km04nta.lst]
Final

Study: 2819-cl-0202 **Table 12.3.7.4** **Source:** ADTTE
Time to Recurrence of CDAD in Days, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 days, Kaplan Meier method
Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Geographic Region	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	76	31
	Number of patients with Events (Censored)	9 (67)	9 (22)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Europe	N [1]	41	23
	Number of patients with Events (Censored)	7 (34)	6 (17)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Rest of the world	N [1]	35	8
	Number of patients with Events (Censored)	2 (33)	3 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
	_____Cox Model#_____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.0378	0.41	SM
	(0.16, 1.06)	
	0.0670	
0.4121	0.63	
	(0.21, 1.91)	
	0.4176	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Geographic Region	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	35	13
	Number of patients with Events (Censored)	4 (31)	3 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Europe	N [1]	21	12
	Number of patients with Events (Censored)	3 (18)	2 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Rest of the world	N [1]	14	1
	Number of patients with Events (Censored)	1 (13)	1 (0)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

Disease Severity : Non-severe		
	Cox Model#	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Geographic Region	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	41	18
	Number of patients with Events (Censored)	5 (36)	6 (12)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Europe	N [1]	20	11
	Number of patients with Events (Censored)	4 (16)	4 (7)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Rest of the world	N [1]	21	7
	Number of patients with Events (Censored)	1 (20)	2 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.0540	0.36	SM
	(0.11, 1.19)	
	0.0948	
NE	NE	
NE	NE	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

[1] N = number of patients with positive Confirmed Clinical Response. * Type 3 overall interaction p-value.

Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients had Recurrence of CDAD.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor.

For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, region and treatment-region interaction.

Date 07Jun2019 17:21:28

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_km05nt.sas [Output: ph2_km05nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.3.7.5

Source: ADTTE

Time to Recurrence of CDAD in Days, for Patients with Confirmed Clinical Response at EOT+2 days, Kaplan Meier method

Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups

ITT Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
		Randomized Treatment	
Drug Formulation	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=100)	Vancomycin (N=48)
Overall	N [1]	76	31
	Number of patients with Events (Censored)	9 (67)	9 (22)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Tablets/Capsules	N [1]	24	8
	Number of patients with Events (Censored)	3 (21)	3 (5)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Oral Liquid/ Suspension	N [1]	52	23
	Number of patients with Events (Censored)	6 (46)	6 (17)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Total _		
		Cox Model#
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.0378	0.39	SM
	(0.15, 1.00)	
	0.0509	

_ Disease Severity : Total _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	
0.1605	0.45	
	(0.14, 1.42)	
	0.1735	
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Non-severe _			
		Randomized Treatment	
Drug Formulation	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=49)	Vancomycin (N=17)
Overall	N [1]	35	13
	Number of patients with Events (Censored)	4 (31)	3 (10)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Tablets/Capsules	N [1]	11	4
	Number of patients with Events (Censored)	1 (10)	2 (2)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Oral Liquid/ Suspension	N [1]	24	9
	Number of patients with Events (Censored)	3 (21)	1 (8)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Non-severe _		
____ Cox Model# ____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE
NE	NE	
NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
		Randomized Treatment	
Drug Formulation	Category/Statistic	Fidaxomicin (N=51)	Vancomycin (N=31)
Overall	N [1]	41	18
	Number of patients with Events (Censored)	5 (36)	6 (12)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Tablets/Capsules	N [1]	13	4
	Number of patients with Events (Censored)	2 (11)	1 (3)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Oral Liquid/ Suspension	N [1]	28	14
	Number of patients with Events (Censored)	3 (25)	5 (9)
	Median (P50) time (95% CI)	NE	NE
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.			

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
____ Cox Model# ____		
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.0540	0.33 (0.10, 1.08)	SM
	0.0667	
NE	NE	
NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
	____ Cox Model# ____	
Log-rank Test p-value	Hazard Ratio (Fid. To Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
Note: Quartile estimations including median time to event, for this Post hoc analysis, were derived using Product limit method, where in case of Survival function=50% at a specific time point t50, median time is estimated as average of t50 and the next time point, while in the CSR Median=t50.		

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction, EOT: End of Treatment.

[1] N = number of patients with positive Confirmed Clinical Response. * Type 3 overall interaction p-value.

Patients with confirmed clinical response at EOT+2 days, who completed the Follow-up period but did not experience a recurrence of CDAD were censored at EOT+30 days and those who did not complete the Follow-up period and discontinued during this period and did not experience a recurrence of CDAD were censored at day of discontinuation.

Note: Median time is the estimated time until 50% of the patients had Recurrence of CDAD.

Hazard Ratio 95% CI and p-value, are derived using stratified Cox semiparametric model with treatment as prediction factor.

For Overall category, stratified Cox semiparametric model includes treatment, formulation and treatment-formulation interaction.

Date 13Dec2019 15:47:17

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Anhang 4-J: Ergänzende Darstellung der Hauptanalysen und Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Sicherheit

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01nta.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.1.1.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity
Safety Analysis Set**

	Received Treatment		
			Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Disease Severity	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
Non-severe	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566
Severe and/or recurrent	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756

Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.97 (0.79, 1.21) 0.8083	0.4061	0.94 (0.41, 2.19) 0.8913	0.4212
0.89 (0.63, 1.26) 0.5052		0.67 (0.19, 2.40) 0.5350	
1.07 (0.83, 1.38) 0.6196		1.33 (0.44, 4.01) 0.6085	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:15

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
< 2 years	13 (65.0%)	6 (60.0%)	5.00% (-31.86%, 41.86%) >0.9999
>= 2 years to < 6 years	23 (71.9%)	13 (81.3%)	-9.38% (-34.04%, 15.29%) 0.7252
>= 6 years to < 12 years	21 (80.8%)	7 (70.0%)	10.77% (-21.42%, 42.96%) 0.6576
>= 12 years to < 18 years	15 (75.0%)	7 (87.5%)	-12.50% (-42.25%, 17.25%) 0.6399

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.99 (0.79, 1.23) 0.9062	0.7043	0.87 (0.35, 2.12) 0.7533	0.6767
1.08 (0.59, 1.97) 0.7936		1.24 (0.26, 5.91) 0.7889	
0.88 (0.64, 1.22) 0.4527		0.59 (0.14, 2.57) 0.4823	
1.15 (0.74, 1.80) 0.5304		1.80 (0.34, 9.54) 0.4896	
0.86 (0.60, 1.23) 0.4067		0.43 (0.04, 4.39) 0.4754	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566
< 2 years	9 (69.2%)	1 (25.0%)	44.23% (-5.07%, 93.53%) 0.2500
>= 2 years to < 6 years	8 (66.7%)	6 (100.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	8 (61.5%)	2 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	3 (75.0%)	-5.00% (-56.06%, 46.06%) >0.9999

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.89 (0.63, 1.26) 0.5052	SM	0.67 (0.19, 2.40) 0.5350	SM
2.77 (0.49, 15.71) 0.2501		6.75 (0.53, 86.56) 0.1424	
NE		NE	
NE		NE	
0.93 (0.47, 1.87) 0.8460		0.78 (0.06, 10.86) 0.8518	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
< 2 years	4 (57.1%)	5 (83.3%)	NE
>= 2 years to < 6 years	15 (75.0%)	7 (70.0%)	5.00% (-29.16%, 39.16%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	13 (100.0%)	5 (62.5%)	NE
>= 12 years to < 18 years	8 (80.0%)	4 (100.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.07 (0.83, 1.38) 0.6196	SM	1.33 (0.44, 4.01) 0.6085	SM
NE		NE	
1.07 (0.66, 1.73) 0.7773		1.29 (0.24, 6.96) 0.7706	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:59:56

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.1.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
Male	43 (75.4%)	17 (68.0%)	7.44% (-13.99%, 28.87%) 0.5896
Female	29 (70.7%)	16 (84.2%)	-13.48% (-34.99%, 8.03%) 0.3460

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.97 (0.79, 1.19) 0.7378	0.1872	0.81 (0.34, 1.94) 0.6344	0.1925
1.11 (0.82, 1.51) 0.5075		1.45 (0.51, 4.07) 0.4852	
0.84 (0.64, 1.11) 0.2170		0.45 (0.11, 1.85) 0.2694	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566
Male	15 (65.2%)	6 (75.0%)	-9.78% (-45.55%, 25.98%) >0.9999
Female	17 (68.0%)	6 (75.0%)	-7.00% (-42.14%, 28.14%) >0.9999

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.89 (0.63, 1.26) 0.5019	0.9061	0.67 (0.18, 2.40) 0.5331	0.9237
0.87 (0.53, 1.43) 0.5831		0.62 (0.10, 3.84) 0.6119	
0.91 (0.56, 1.47) 0.6904		0.71 (0.12, 4.32) 0.7085	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
Male	28 (82.4%)	11 (64.7%)	17.65% (-8.43%, 43.73%) 0.1811
Female	12 (75.0%)	10 (90.9%)	-15.91% (-43.09%, 11.27%) 0.6185

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.02 (0.79, 1.32) 0.8519	0.0972	0.87 (0.23, 3.37) 0.8446	0.1202
1.27 (0.87, 1.87) 0.2184		2.55 (0.67, 9.62) 0.1683	
0.83 (0.59, 1.16) 0.2661		0.30 (0.03, 3.13) 0.3146	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:26

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.1.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
Europe	32 (60.4%)	24 (72.7%)	-12.35% (-32.46%, 7.76%) 0.3522
Rest of the world	40 (88.9%)	9 (81.8%)	7.07% (-17.50%, 31.64%) 0.6137

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.95 (0.77, 1.17) 0.6330	0.2134	1.01 (0.37, 2.77) 0.9878	0.2720
0.83 (0.61, 1.12) 0.2272		0.57 (0.22, 1.47) 0.2449	
1.09 (0.81, 1.46) 0.5845		1.78 (0.30, 10.67) 0.5292	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33%(-33.39%, 16.73%)0.7566
Europe	18 (60.0%)	11 (73.3%)	-13.33%(-41.76%, 15.09%)0.5138
Rest of the world	14 (77.8%)	1 (100.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.89 (0.63, 1.26) 0.5052	SM	0.67 (0.19, 2.40) 0.5350	SM
0.82 (0.54, 1.25) 0.3519		0.55 (0.14, 2.12) 0.3815	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
Europe	14 (60.9%)	13 (72.2%)	-11.35% (-40.09%, 17.39%) 0.5203
Rest of the world	26 (96.3%)	8 (80.0%)	16.30% (-9.50%, 42.09%) 0.1718

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.01 (0.77, 1.32) 0.9583	0.1953	1.97 (0.47, 8.22) 0.3513	0.1016
0.84 (0.55, 1.30) 0.4413		0.60 (0.16, 2.26) 0.4486	
1.20 (0.88, 1.66) 0.2541		6.50 (0.52, 81.42) 0.1467	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:41

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.1.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53%(-17.03%, 13.96%) >0.9999
Tablets/Capsules	26 (83.9%)	11 (78.6%)	5.30%(-19.79%, 30.39%) 0.6892
Oral Liquid/Suspension	46 (68.7%)	22 (73.3%)	-4.68%(-24.01%, 14.66%) 0.8110

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.00 (0.81, 1.23) 0.9976	0.5346	1.06 (0.42, 2.70) 0.8979	0.5437
1.07 (0.78, 1.46) 0.6838		1.42 (0.29, 6.99) 0.6678	
0.94 (0.71, 1.23) 0.6320		0.80 (0.31, 2.08) 0.6423	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33%(-33.39%, 16.73%) 0.7566
Tablets/Capsules	12 (80.0%)	5 (83.3%)	-3.33%(-39.37%, 32.71%)>0.9999
Oral Liquid/Suspension	20 (60.6%)	7 (70.0%)	-9.39%(-42.33%, 23.54%) 0.7190

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.91 (0.66, 1.27) 0.5815	0.7582	0.73 (0.17, 3.13) 0.6677	0.8967
0.96 (0.62, 1.49) 0.8551		0.80 (0.07, 9.67) 0.8607	
0.87 (0.53, 1.41) 0.5645		0.66 (0.14, 3.02) 0.5917	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
Tablets/Capsules	14 (87.5%)	6 (75.0%)	12.50% (-21.60%, 46.60%) 0.5784
Oral Liquid/Suspension	26 (76.5%)	15 (75.0%)	1.47% (-22.27%, 25.21%) >0.9999

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.09 (0.83, 1.43) 0.5298	0.6257	1.59 (0.45, 5.64) 0.4728	0.5525
1.17 (0.75, 1.81) 0.4931		2.33 (0.26, 20.66) 0.4464	
1.02 (0.74, 1.40) 0.9036		1.08 (0.30, 3.92) 0.9029	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:30

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.1.2.2.1**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity
Safety Analysis Set**

	Received Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	69 (70.4%)	32 (72.7%)	-2.32% (-18.28%, 13.64%) 0.8432
Non-severe	30 (62.5%)	12 (75.0%)	-12.50% (-37.75%, 12.75%) 0.5445
Severe and/or recurrent	39 (78.0%)	20 (71.4%)	6.57% (-13.72%, 26.86%) 0.5867

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.95 (0.76, 1.20) 0.6828	0.2414	0.89 (0.39, 2.03) 0.7778	0.2673
0.83 (0.58, 1.19) 0.3180		0.56 (0.16, 1.99) 0.3657	
1.09 (0.83, 1.44) 0.5330		1.42 (0.49, 4.09) 0.5176	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:17

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02ntc.sas [Output: ph2_ae02ntc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.2.2

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	69 (70.4%)	32 (72.7%)	-2.32%(-18.28%, 13.64%) 0.8432
< 2 years	11 (55.0%)	5 (50.0%)	5.00%(-32.89%, 42.89%) >0.9999
>= 2 years to < 6 years	22 (68.8%)	13 (81.3%)	-12.50%(-37.47%, 12.47%) 0.4973
>= 6 years to < 12 years	21 (80.8%)	7 (70.0%)	10.77%(-21.42%, 42.96%) 0.6576
>= 12 years to < 18 years	15 (75.0%)	7 (87.5%)	-12.50%(-42.25%, 17.25%) 0.6399

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.98 (0.76, 1.26) 0.8700	0.6599	0.83 (0.34, 2.02) 0.6847	0.6153
1.10 (0.53, 2.30) 0.7996		1.22 (0.27, 5.59) 0.7959	
0.85 (0.61, 1.18) 0.3235		0.51 (0.12, 2.19) 0.3632	
1.15 (0.74, 1.80) 0.5304		1.80 (0.34, 9.54) 0.4896	
0.86 (0.60, 1.23) 0.4067		0.43 (0.04, 4.39) 0.4754	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	30 (62.5%)	12 (75.0%)	-12.50% (-37.75%, 12.75%) 0.5445
< 2 years	7 (53.8%)	1 (25.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	8 (66.7%)	6 (100.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	8 (61.5%)	2 (100.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	7 (70.0%)	3 (75.0%)	-5.00% (-56.06%, 46.06%) >0.9999

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.83 (0.58, 1.19) 0.3180	SM	0.56 (0.16, 1.99) 0.3657	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
0.93 (0.47, 1.87) 0.8460		0.78 (0.06, 10.86) 0.8518	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	39 (78.0%)	20 (71.4%)	6.57% (-13.72%, 26.86%) 0.5867
< 2 years	4 (57.1%)	4 (66.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	14 (70.0%)	7 (70.0%)	0.00% (-34.79%, 34.79%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	13 (100.0%)	5 (62.5%)	NE
>= 12 years to < 18 years	8 (80.0%)	4 (100.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.09 (0.83, 1.44) 0.5330	SM	1.42 (0.49, 4.09) 0.5176	SM
NE		NE	
1.00 (0.61, 1.64) >0.9999		1.00 (0.19, 5.24) >0.9999	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:00

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntc.sas [Output: ph2_ae03ntc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.2.3

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	69 (70.4%)	32 (72.7%)	-2.32% (-18.28%, 13.64%) 0.8432
Male	41 (71.9%)	16 (64.0%)	7.93% (-14.21%, 30.07%) 0.6030
Female	28 (68.3%)	16 (84.2%)	-15.92% (-37.64%, 5.80%) 0.2285

_ Disease Severity : Total _				
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____			Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.95 (0.77, 1.19) 0.6801	0.1466		0.76 (0.32, 1.80) 0.5372	0.1468
1.12 (0.80, 1.57) 0.4953			1.44 (0.53, 3.92) 0.4738	
0.81 (0.61, 1.08) 0.1501			0.40 (0.10, 1.63) 0.2035	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	30 (62.5%)	12 (75.0%)	-12.50% (-37.75%, 12.75%) 0.5445
Male	13 (56.5%)	6 (75.0%)	-18.48% (-54.68%, 17.73%) 0.4325
Female	17 (68.0%)	6 (75.0%)	-7.00% (-42.14%, 28.14%) >0.9999

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.83 (0.58, 1.19) 0.3010	0.6156	0.55 (0.15, 1.98) 0.3642	0.7058
0.75 (0.44, 1.29) 0.3020		0.43 (0.07, 2.62) 0.3626	
0.91 (0.56, 1.47) 0.6904		0.71 (0.12, 4.32) 0.7085	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	39 (78.0%)	20 (71.4%)	6.57%(-13.72%, 26.86%) 0.5867
Male	28 (82.4%)	10 (58.8%)	23.53%(-3.15%, 50.20%) 0.0933
Female	11 (68.8%)	10 (90.9%)	-22.16%(-50.52%, 6.20%) 0.3497

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.03 (0.77, 1.37) 0.8447	0.0346	0.85 (0.22, 3.20) 0.8074	0.0465
1.40 (0.91, 2.15) 0.1225		3.27 (0.88, 12.08) 0.0761	
0.76 (0.52, 1.11) 0.1491		0.22 (0.02, 2.22) 0.1992	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:30

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntc.sas [Output: ph2_ae04ntc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.2.4

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	69 (70.4%)	32 (72.7%)	-2.32%(-18.28%, 13.64%) 0.8432
Europe	30 (56.6%)	23 (69.7%)	-13.09%(-33.68%, 7.50%) 0.2603
Rest of the world	39 (86.7%)	9 (81.8%)	4.85%(-20.01%, 29.71%) 0.6486

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.93 (0.74, 1.16) 0.5062	0.2407	0.91 (0.34, 2.44) 0.8437	0.3555
0.81 (0.59, 1.12) 0.2107		0.57 (0.23, 1.42) 0.2269	
1.06 (0.78, 1.43) 0.7080		1.44 (0.25, 8.37) 0.6816	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	30 (62.5%)	12 (75.0%)	-12.50% (-37.75%, 12.75%) 0.5445
Europe	16 (53.3%)	11 (73.3%)	-20.00% (-48.63%, 8.63%) 0.3333
Rest of the world	14 (77.8%)	1 (100.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.83 (0.58, 1.19) 0.3180	SM	0.56 (0.16, 1.99) 0.3657	SM
0.73 (0.46, 1.14) 0.1682		0.42 (0.11, 1.60) 0.2026	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	39 (78.0%)	20 (71.4%)	6.57% (-13.72%, 26.86%) 0.5867
Europe	14 (60.9%)	12 (66.7%)	-5.80% (-35.33%, 23.73%) 0.7540
Rest of the world	25 (92.6%)	8 (80.0%)	12.59% (-14.09%, 39.28%) 0.2914

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.03 (0.77, 1.36) 0.8486	0.4123	1.56 (0.45, 5.38) 0.4823	0.2712
0.91 (0.57, 1.45) 0.7000		0.78 (0.21, 2.82) 0.7024	
1.16 (0.83, 1.61) 0.3820		3.12 (0.38, 25.92) 0.2911	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:45

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05ntc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.2.5

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	69 (70.4%)	32 (72.7%)	-2.32%(-18.28%, 13.64%) 0.8432
Tablets/Capsules	26 (83.9%)	11 (78.6%)	5.30%(-19.79%, 30.39%) 0.6892
Oral Liquid/Suspension	43 (64.2%)	21 (70.0%)	-5.82%(-25.84%, 14.20%) 0.6476

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.99 (0.80, 1.23) 0.9219	0.4889	1.04 (0.41, 2.63) 0.9279	0.5146
1.07 (0.78, 1.46) 0.6838		1.42 (0.29, 6.99) 0.6678	
0.92 (0.68, 1.23) 0.5637		0.77 (0.30, 1.94) 0.5765	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	30 (62.5%)	12 (75.0%)	-12.50% (-37.75%, 12.75%) 0.5445
Tablets/Capsules	12 (80.0%)	5 (83.3%)	-3.33% (-39.37%, 32.71%) >0.9999
Oral Liquid/Suspension	18 (54.5%)	7 (70.0%)	-15.45% (-48.55%, 17.64%) 0.4799

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.86 (0.62, 1.21) 0.3983	0.5438	0.64 (0.15, 2.76) 0.5507	0.7666
0.96 (0.62, 1.49) 0.8551		0.80 (0.07, 9.67) 0.8607	
0.78 (0.47, 1.30) 0.3391		0.51 (0.11, 2.34) 0.3900	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	39 (78.0%)	20 (71.4%)	6.57% (-13.72%, 26.86%) 0.5867
Tablets/Capsules	14 (87.5%)	6 (75.0%)	12.50% (-21.60%, 46.60%) 0.5784
Oral Liquid/Suspension	25 (73.5%)	14 (70.0%)	3.53% (-21.44%, 28.49%) >0.9999

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.11 (0.84, 1.47) 0.4793	0.7150	1.67 (0.48, 5.82) 0.4232	0.5978
1.17 (0.75, 1.81) 0.4931		2.33 (0.26, 20.66) 0.4464	
1.05 (0.74, 1.49) 0.7834		1.19 (0.35, 4.04) 0.7799	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:33

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.1.2.1.1**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999
Non-severe	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999
Severe and/or recurrent	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.99 (0.44, 2.25) 0.9807	0.9807	0.99 (0.37, 2.64) 0.9813	0.9813
1.00 (0.31, 3.25) >0.9999		1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722		0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:16

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.1.2

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95 % CI) p-value
Overall	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999
< 2 years	5 (25.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	7 (21.9%)	3 (18.8%)	3.13% (-20.77%, 27.02%) >0.9999
>= 6 years to < 12 years	1 (3.8%)	2 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	3 (15.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.03 (0.45, 2.32) 0.9503	SM	1.03 (0.39, 2.72) 0.9502	SM
NE		NE	
1.17 (0.35, 3.92) 0.8032		1.21 (0.27, 5.49) 0.8017	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999
< 2 years	5 (38.5%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (16.7%)	2 (33.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (7.7%)	1 (50.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM	1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999
< 2 years	0	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	5 (25.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	1 (12.5%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:59:57

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntb.sas [Output: ph2_ae03ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.1.3

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999
Male	11 (19.3%)	6 (24.0%)	-4.70% (-24.33%, 14.93%) 0.7681
Female	5 (12.2%)	1 (5.3%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.03 (0.45, 2.32) 0.9503	SM	1.03 (0.39, 2.72) 0.9502	SM
0.80 (0.33, 1.93) 0.6259		0.76 (0.24, 2.34) 0.6294	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999
Male	5 (21.7%)	2 (25.0%)	NE
Female	4 (16.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM	1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29%(-16.43%, 15.85%) >0.9999
Male	6 (17.6%)	4 (23.5%)	-5.88%(-29.77%, 18.01%) 0.7137
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
0.75 (0.24, 2.31) 0.6157		0.70 (0.17, 2.90) 0.6190	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:28

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntb.sas [Output: ph2_ae04ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.1.4

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999
Europe	8 (15.1%)	5 (15.2%)	-0.06% (-15.63%, 15.52%) >0.9999
Rest of the world	8 (17.8%)	2 (18.2%)	-0.40% (-25.79%, 24.98%) >0.9999

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.99 (0.41, 2.36) 0.9764	0.9832	0.98 (0.34, 2.81) 0.9763	0.9829
1.00 (0.36, 2.79) 0.9943		1.00 (0.30, 3.35) 0.9943	
0.98 (0.24, 3.97) 0.9749		0.97 (0.18, 5.39) 0.9750	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00%(-22.08%, 22.08%) >0.9999
Europe	6 (20.0%)	3 (20.0%)	NE
Rest of the world	3 (16.7%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM	1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29%(-16.43%, 15.85%)>0.9999
Europe	2 (8.7%)	2 (11.1%)	NE
Rest of the world	5 (18.5%)	2 (20.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:43

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.1.2.1.5

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999
Tablets/Capsules	3 (9.7%)	3 (21.4%)	NE
Oral Liquid/Suspension	13 (19.4%)	4 (13.3%)	6.07% (-9.35%, 21.48%) 0.5719

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)_____ Point Est. (95% CI) p-value		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)_____ Point Est. (95% CI) p-value	
	Treatment- Formulation Interaction p-value*		Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.03 (0.45, 2.32) 0.9503	SM	1.03 (0.39, 2.72) 0.9502	SM
NE		NE	
1.46 (0.52, 4.10) 0.4773		1.56 (0.46, 5.27) 0.4699	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00%(-22.08%, 22.08%)>0.9999
Tablets/Capsules	1 (6.7%)	1 (16.7%)	NE
Oral Liquid/Suspension	8 (24.2%)	2 (20.0%)	4.24%(-24.54%, 33.02%)>0.9999

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM	1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE		NE	
1.21 (0.31, 4.81) 0.7845		1.28 (0.22, 7.31) 0.7812	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29%(-16.43%, 15.85%)>0.9999
Tablets/Capsules	2 (12.5%)	2 (25.0%)	NE
Oral Liquid/Suspension	5 (14.7%)	2 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:31

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntd.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.2.1.1**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity
Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350
Non-severe	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212
Severe and/or recurrent	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.89 (0.47, 1.67) 0.7103	0.6009	0.86 (0.37, 2.00) 0.7284	0.6118
0.75 (0.27, 2.11) 0.5852		0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	
1.05 (0.51, 2.16) 0.8947		1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:18

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntd.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.2.1.2

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350
< 2 years	7 (35.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	6 (18.8%)	7 (43.8%)	-25.00% (-52.82%, 2.82%) 0.0900
>= 6 years to < 12 years	5 (19.2%)	1 (10.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	6 (30.0%)	3 (37.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.90 (0.50, 1.63) 0.7228	SM	0.86 (0.39, 1.94) 0.7246	SM
NE		NE	
0.43 (0.17, 1.07) 0.0681		0.30 (0.08, 1.12) 0.0729	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212
< 2 years	6 (46.2%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	3 (50.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM	0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999
< 2 years	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	6 (30.0%)	4 (40.0%)	-10.00% (-46.40%, 26.40%) 0.6904
>= 6 years to < 12 years	4 (30.8%)	1 (12.5%)	NE
>= 12 years to < 18 years	4 (40.0%)	2 (50.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.05 (0.51, 2.16) 0.8947	SM	1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	SM
NE		NE	
0.75 (0.27, 2.06) 0.5775		0.64 (0.13, 3.14) 0.5850	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:02

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntd.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.2.1.3

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350
Male	15 (26.3%)	6 (24.0%)	2.32% (-17.96%, 22.59%) >0.9999
Female	9 (22.0%)	6 (31.6%)	-9.63% (-34.07%, 14.81%) 0.5247

_ Disease Severity : Total _				
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____			Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.87 (0.48, 1.59) 0.6581	0.4576		0.83 (0.37, 1.88) 0.6554	0.4585
1.10 (0.48, 2.49) 0.8261			1.13 (0.38, 3.37) 0.8250	
0.70 (0.29, 1.67) 0.4170			0.61 (0.18, 2.06) 0.4253	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212
Male	4 (17.4%)	1 (12.5%)	NE
Female	5 (20.0%)	3 (37.5%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM	0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999
Male	11 (32.4%)	5 (29.4%)	2.94% (-23.82%, 29.71%) >0.9999
Female	4 (25.0%)	3 (27.3%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.05 (0.51, 2.16) 0.8947	SM	1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	SM
1.10 (0.46, 2.66) 0.8323		1.15 (0.32, 4.07) 0.8311	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:32

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntd.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.2.1.4

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350
Europe	10 (18.9%)	9 (27.3%)	-8.40% (-26.89%, 10.08%) 0.4268
Rest of the world	14 (31.1%)	3 (27.3%)	3.84% (-25.75%, 33.43%) >0.9999

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.89 (0.46, 1.72) 0.7252	0.4577	0.86 (0.35, 2.12) 0.7498	0.4685
0.69 (0.31, 1.52) 0.3599		0.62 (0.22, 1.74) 0.3631	
1.14 (0.40, 3.29) 0.8074		1.20 (0.28, 5.23) 0.8042	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212
Europe	5 (16.7%)	3 (20.0%)	NE
Rest of the world	4 (22.2%)	1 (100.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM	0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999
Europe	5 (21.7%)	6 (33.3%)	-11.59% (-39.13%, 15.95%) 0.4888
Rest of the world	10 (37.0%)	2 (20.0%)	17.04% (-13.73%, 47.80%) 0.4447

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.10 (0.48, 2.54) 0.8252	0.2221	1.14 (0.38, 3.48) 0.8135	0.2037
0.65 (0.24, 1.80) 0.4087		0.56 (0.14, 2.24) 0.4084	
1.85 (0.49, 7.03) 0.3651		2.35 (0.41, 13.34) 0.3338	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:47

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05ntd.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.2.1.5

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78%(-18.46%, 12.89%) 0.8350
Tablets/Capsules	8 (25.8%)	4 (28.6%)	-2.76%(-31.00%, 25.47%) >0.9999
Oral Liquid/Suspension	16 (23.9%)	8 (26.7%)	-2.79%(-21.62%, 16.05%) 0.8021

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.90 (0.48, 1.69) 0.7406	0.9893	0.87 (0.37, 2.05) 0.7434	0.9928
0.90 (0.33, 2.51) 0.8451		0.87 (0.21, 3.57) 0.8461	
0.90 (0.43, 1.86) 0.7674		0.86 (0.32, 2.31) 0.7689	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212
Tablets/Capsules	2 (13.3%)	1 (16.7%)	NE
Oral Liquid/Suspension	7 (21.2%)	3 (30.0%)	-8.79% (-40.43%, 22.85%) 0.6741

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM	0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE		NE	
0.71 (0.22, 2.24) 0.5556		0.63 (0.13, 3.08) 0.5664	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999
Tablets/Capsules	6 (37.5%)	3 (37.5%)	NE
Oral Liquid/Suspension	9 (26.5%)	5 (25.0%)	1.47% (-22.61%, 25.55%) >0.9999

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.05 (0.51, 2.16) 0.8947	SM	1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	SM
NE		NE	
1.06 (0.41, 2.72) 0.9055		1.08 (0.30, 3.83) 0.9052	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 13Dec2019 15:51:35

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01nte.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.3.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events leading to study drug discontinuation****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	1 (1.0%)	1 (2.3%)	NE
Non-severe	0	1 (6.3%)	NE
Severe and/or recurrent	1 (2.0%)	0	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:19

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02nte.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.3.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events leading to study drug discontinuation
 Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
 Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	1 (2.3%)	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (3.1%)	1 (6.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (6.3%)	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	1 (16.7%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:03

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03nte.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.3.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events leading to study drug discontinuation

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	1 (2.3%)	NE
Male	0	0	
Female	1 (2.4%)	1 (5.3%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (6.3%)	NE
Male	0	0	
Female	0	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:33

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04nte.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.3.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events leading to study drug discontinuation
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	1 (2.3%)	NE
Europe	0	1 (3.0%)	NE
Rest of the world	1 (2.2%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (6.3%)	NE
Europe	0	1 (6.7%)	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (3.7%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:48

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05nte.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.3.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events leading to study drug discontinuation
Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	1 (2.3%)	NE
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	1 (1.5%)	1 (3.3%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (6.3%)	NE
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	0	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	1 (2.9%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:36

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit“

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntf.sas [Output: ph2_ae01ntf.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.1.1

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity

Safety Analysis Set

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999
Non-severe	2 (4.2%)	0	NE
Severe and/or recurrent	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM	1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
NE		NE	
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722		0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:19

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02ntf.sas [Output: ph2_ae02ntf.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
 Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
 Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%)>0.9999
< 2 years	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (6.3%)	1 (6.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (11.5%)	2 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM	1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (8.3%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999
< 2 years	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (23.1%)	2 (25.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (20.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:05

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntf.sas [Output: ph2_ae03ntf.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.1.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09%(-10.15%, 10.33%)>0.9999
Male	5 (8.8%)	3 (12.0%)	NE
Female	4 (9.8%)	1 (5.3%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM	1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Male	1 (4.3%)	0	NE
Female	1 (4.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29%(-16.43%, 15.85%)>0.9999
Male	4 (11.8%)	3 (17.6%)	NE
Female	3 (18.8%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:34

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntf.sas [Output: ph2_ae04ntf.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.1.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
 Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
 Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999
Europe	4 (7.5%)	0	NE
Rest of the world	5 (11.1%)	4 (36.4%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM	1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Europe	2 (6.7%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29%(-16.43%, 15.85%)>0.9999
Europe	2 (8.7%)	0	NE
Rest of the world	5 (18.5%)	4 (40.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:49

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05ntf.sas [Output: ph2_ae05ntf.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.1.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
 Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups
 Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999
Tablets/Capsules	3 (9.7%)	1 (7.1%)	NE
Oral Liquid/Suspension	6 (9.0%)	3 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM	1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	2 (6.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29%(-16.43%, 15.85%)>0.9999
Tablets/Capsules	3 (18.8%)	1 (12.5%)	NE
Oral Liquid/Suspension	4 (11.8%)	3 (15.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM	0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:37

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntfb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.5.3.1**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	8 (8.2%)	4 (9.1%)	-0.93% (-11.00%, 9.15%) >0.9999
Non-severe	2 (4.2%)	0	NE
Severe and/or recurrent	6 (12.0%)	4 (14.3%)	-2.29% (-18.07%, 13.50%) 0.7400

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.90 (0.29, 2.83) 0.8540	SM	0.89 (0.25, 3.12) 0.8543	SM
NE		NE	
0.84 (0.26, 2.73) 0.7717		0.82 (0.21, 3.19) 0.7723	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:21

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntfb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.3.2

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

_ Disease Severity : Total _			
Received Treatment			
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	8 (8.2%)	4 (9.1%)	-0.93% (-11.00%, 9.15%) >0.9999
< 2 years	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (3.1%)	1 (6.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (11.5%)	2 (20.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.90 (0.29, 2.83) 0.8540	SM	0.89 (0.25, 3.12) 0.8543	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (8.3%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	4 (14.3%)	-2.29% (-18.07%, 13.50%) 0.7400
< 2 years	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	0	1 (10.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (23.1%)	2 (25.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	2 (20.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.84 (0.26, 2.73) 0.7717	SM	0.82 (0.21, 3.19) 0.7723	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:08

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntfb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.3.3

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
 Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	8 (8.2%)	4 (9.1%)	-0.93% (-11.00%, 9.15%) >0.9999
Male	4 (7.0%)	3 (12.0%)	NE
Female	4 (9.8%)	1 (5.3%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.90 (0.29, 2.83) 0.8540	SM	0.89 (0.25, 3.12) 0.8543	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Male	1 (4.3%)	0	NE
Female	1 (4.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	4 (14.3%)	-2.29% (-18.07%, 13.50%) 0.7400
Male	3 (8.8%)	3 (17.6%)	NE
Female	3 (18.8%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.84 (0.26, 2.73) 0.7717	SM	0.82 (0.21, 3.19) 0.7723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:37

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntfb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.3.4

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	8 (8.2%)	4 (9.1%)	-0.93% (-11.00%, 9.15%) >0.9999
Europe	3 (5.7%)	0	NE
Rest of the world	5 (11.1%)	4 (36.4%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.90 (0.29, 2.83) 0.8540	SM	0.89 (0.25, 3.12) 0.8543	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Europe	2 (6.7%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	4 (14.3%)	-2.29% (-18.07%, 13.50%) 0.7400
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	5 (18.5%)	4 (40.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.84 (0.26, 2.73) 0.7717	SM	0.82 (0.21, 3.19) 0.7723	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:52

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntf.sas [Output: ph2_ae01ntfa.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.5.2.1**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	1 (2.0%)	0	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:20

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntfa.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.2.2

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (3.1%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:06

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntfa.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.2.3

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Male	1 (1.8%)	0	NE
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Male	1 (2.9%)	0	NE
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:35

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntf.sas [Output: ph2_ae04ntfa.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.2.4

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Europe	1 (1.9%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:50

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntf.sas [Output: ph2_ae01ntf.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.5.4.1**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:21

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntfc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.4.2

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:09

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntfc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.4.3

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:37

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntfc.lst [Output: ph2_ae04ntfc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.5.4.4

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hypersensitivity
 Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95 % CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:53

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntg.sas [Output: ph2_ae01ntg.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.6.1.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	1 (2.0%)	0	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:22

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntg.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.6.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:10

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntg.lst [Output: ph2_ae03ntg.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.6.1.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (2.4%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:38

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntg.lst [Output: ph2_ae04ntg.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.6.1.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Europe	1 (1.9%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:54

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05ntg.lst [Output: ph2_ae05ntg.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.6.1.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage

Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Tablets/Capsules	1 (3.2%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Tablets/Capsules	1 (6.3%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:38

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntgb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.6.3.1**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	1 (2.0%)	0	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:23

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntgb.lst]
Study: 2819-cl-0202 **Table** 12.6.6.3.2 **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

Final

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____ (Fid. To Van.)		Odds Ratio# _____ (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:13

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntgb.lst
Study: 2819-cl-0202 **Table** 12.6.6.3.3 **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

Final

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (2.4%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:40

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntgb.lst
Study: 2819-cl-0202
Table 12.6.6.3.4
Source: ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

Final

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Europe	1 (1.9%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	0	NE
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	0	0	

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:56

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntga.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.6.2.1**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:23

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntga.lst]
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.6.2.2** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

Final

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:12

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntga.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.6.2.3** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:39

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntga.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.6.2.4** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:55

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Blutung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntgclst [Output: ph2_ae01ntgclst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.6.4.1**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Disease Severity			
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:24

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntgc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.6.4.2

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:14

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntgc.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.6.4.3** **Source:** ADAE
Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:41

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntgc.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.6.4.4** **Source:** ADAE
Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Gastrointestinal (GI) Hemorrhage
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:57

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01nth.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.7.1.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs****Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

	Received Treatment		
Disease Severity	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	12 (12.2%)	4 (9.1%)	3.15% (-7.54%, 13.84%) 0.7759
Non-severe	6 (12.5%)	1 (6.3%)	NE
Severe and/or recurrent	6 (12.0%)	3 (10.7%)	NE

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
1.35 (0.46, 3.94) 0.5869	SM	1.40 (0.42, 4.60) 0.5839	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:24

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02nth.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.7.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs

Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	12 (12.2%)	4 (9.1%)	3.15%(-7.54%, 13.84%)0.7759
< 2 years	4 (20.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	3 (9.4%)	2 (12.5%)	NE
>= 6 years to < 12 years	4 (15.4%)	1 (10.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.35 (0.46, 3.94) 0.5869	SM	1.40 (0.42, 4.60) 0.5839	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Non-severe –			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.5%)	1 (6.3%)	NE
< 2 years	3 (23.1%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (16.7%)	1 (16.7%)	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	0	0	

– Disease Severity : Non-severe –			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	3 (10.7%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (23.1%)	1 (12.5%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:16

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03nth.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.7.1.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs

Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	12 (12.2%)	4 (9.1%)	3.15%[(-7.54%, 13.84%)]0.7759
Male	8 (14.0%)	2 (8.0%)	6.04%[(-7.91%, 19.98%)]0.7158
Female	4 (9.8%)	2 (10.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.35 (0.46, 3.94) 0.5869	SM	1.40 (0.42, 4.60) 0.5839	SM
1.75 (0.40, 7.68) 0.4555		1.88 (0.37, 9.55) 0.4478	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.5%)	1 (6.3%)	NE
Male	3 (13.0%)	0	NE
Female	3 (12.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	3 (10.7%)	NE
Male	5 (14.7%)	2 (11.8%)	NE
Female	1 (6.3%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:43

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04nth.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.7.1.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs

Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	12 (12.2%)	4 (9.1%)	3.15%[(-7.54%, 13.84%)]0.7759
Europe	7 (13.2%)	2 (6.1%)	NE
Rest of the world	5 (11.1%)	2 (18.2%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.35[(0.46, 3.94)]0.5869	SM	1.40[(0.42, 4.60)]0.5839	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.5%)	1 (6.3%)	NE
Europe	4 (13.3%)	1 (6.7%)	NE
Rest of the world	2 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	3 (10.7%)	NE
Europe	3 (13.0%)	1 (5.6%)	NE
Rest of the world	3 (11.1%)	2 (20.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:58

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05nth.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.7.1.5**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs****Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts****Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	12 (12.2%)	4 (9.1%)	3.15% (-7.54%, 13.84%) 0.7759
Tablets/Capsules	4 (12.9%)	1 (7.1%)	NE
Oral Liquid/Suspension	8 (11.9%)	3 (10.0%)	1.94% (-11.31%, 15.19%) >0.9999

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.35 (0.46, 3.94) 0.5869	SM	1.40 (0.42, 4.60) 0.5839	SM
NE		NE	
1.19 (0.34, 4.19) 0.7818		1.22 (0.30, 4.96) 0.7809	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.5%)	1 (6.3%)	NE
Tablets/Capsules	1 (6.7%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	5 (15.2%)	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	3 (10.7%)	NE
Tablets/Capsules	3 (18.8%)	1 (12.5%)	NE
Oral Liquid/Suspension	3 (8.8%)	2 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:39

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01nthb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.7.3.1**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs****Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

	Received Treatment		
			Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Disease Severity	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39% (-6.17%, 12.95%) 0.7545
Non-severe	4 (8.3%)	1 (6.3%)	NE
Severe and/or recurrent	6 (12.0%)	2 (7.1%)	NE

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:26

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02nthb.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.3.2** **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39%(-6.17%, 12.95%)0.7545
< 2 years	2 (10.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	3 (9.4%)	1 (6.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	4 (15.4%)	1 (10.0%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.3%)	1 (6.3%)	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (16.7%)	1 (16.7%)	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	2 (7.1%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (23.1%)	1 (12.5%)	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:18

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03nthb.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.3.3** **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39%[(-6.17%, 12.95%)]0.7545
Male	8 (14.0%)	1 (4.0%)	NE
Female	2 (4.9%)	2 (10.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.3%)	1 (6.3%)	NE
Male	3 (13.0%)	0	NE
Female	1 (4.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	2 (7.1%)	NE
Male	5 (14.7%)	1 (5.9%)	NE
Female	1 (6.3%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:45

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04nthb.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.3.4** **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39% (-6.17%, 12.95%) 0.7545
Europe	6 (11.3%)	2 (6.1%)	NE
Rest of the world	4 (8.9%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.3%)	1 (6.3%)	NE
Europe	3 (10.0%)	1 (6.7%)	NE
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	6 (12.0%)	2 (7.1%)	NE
Europe	3 (13.0%)	1 (5.6%)	NE
Rest of the world	3 (11.1%)	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:00

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntht.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.2.1** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity
Safety Analysis Set

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Non-severe	4 (8.3%)	0	NE
Severe and/or recurrent	1 (2.0%)	1 (3.6%)	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:25

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntht.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.2.2** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
< 2 years	3 (15.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (6.3%)	1 (6.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.3%)	0	NE
< 2 years	3 (23.1%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (8.3%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	1 (3.6%)	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:17

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntht.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.2.3** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Male	3 (5.3%)	1 (4.0%)	NE
Female	2 (4.9%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.3%)	0	NE
Male	2 (8.7%)	0	NE
Female	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	1 (3.6%)	NE
Male	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:43

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntht.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.2.4** **Source: ADAE**
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Europe	4 (7.5%)	0	NE
Rest of the world	1 (2.2%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.3%)	0	NE
Europe	3 (10.0%)	0	NE
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.0%)	1 (3.6%)	NE
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	0	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:08:59

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämatologische UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01nthc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.7.4.1**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs****Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

	Received Treatment		
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Disease Severity			
Overall	7 (7.1%)	1 (2.3%)	NE
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:26

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02nthc.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.4.2** **Source:** ADAE
Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (7.1%)	1 (2.3%)	NE
< 2 years	3 (15.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	1 (6.3%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (11.5%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	2 (15.4%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	1 (10.0%)	NE
>= 6 years to < 12 years	3 (23.1%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:19

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03nthc.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.7.4.3** **Source:** ADAE
Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs
Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (7.1%)	1 (2.3%)	NE
Male	4 (7.0%)	1 (4.0%)	NE
Female	3 (7.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE
Male	4 (11.8%)	1 (5.9%)	NE
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:46

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04nthc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.7.4.4**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Haematological AEs****Decreases in white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts****Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	7 (7.1%)	1 (2.3%)	NE
Europe	3 (5.7%)	0	NE
Rest of the world	4 (8.9%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE
Europe	2 (8.7%)	0	NE
Rest of the world	3 (11.1%)	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:01

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nti.sas [Output: ph2_ae01nti.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.1.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Non-severe	1 (2.1%)	0	NE
Severe and/or recurrent	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE

Relative Risk# _____ (Fid. To Van.)_____		Odds Ratio# _____ (Fid. To Van.)_____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:27

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02nti.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.8.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities

Drug Induced Liver Injury (DILI) cases

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
< 2 years	2 (10.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (6.3%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (3.8%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (10.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:21

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03nti.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.1.3**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Male	1 (1.8%)	1 (4.0%)	NE
Female	4 (9.8%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (4.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
Male	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Female	3 (18.8%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:47

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04nti.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.1.4**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Europe	1 (1.9%)	0	NE
Rest of the world	4 (8.9%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	3 (11.1%)	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:02

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05nti.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.1.5**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Tablets/Capsules	0	1 (7.1%)	NE
Oral Liquid/Suspension	5 (7.5%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	1 (3.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
Tablets/Capsules	0	1 (12.5%)	NE
Oral Liquid/Suspension	4 (11.8%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:40

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntib.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.8.3.1

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities

Drug Induced Liver Injury (DILI) cases

Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity

Safety Analysis Set

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Non-severe	1 (2.1%)	0	NE
Severe and/or recurrent	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE

Relative Risk# _____ (Fid. To Van.)		Odds Ratio# _____ (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:28

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntib.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.3.2**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
< 2 years	2 (10.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (6.3%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (3.8%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
< 2 years	1 (14.3%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	2 (10.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 12 years to < 18 years	0	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:23

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntib.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.3.3**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Male	1 (1.8%)	1 (4.0%)	NE
Female	4 (9.8%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (4.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
Male	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Female	3 (18.8%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:48

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntib.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.3.4**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Europe	1 (1.9%)	0	NE
Rest of the world	4 (8.9%)	1 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	4 (8.0%)	1 (3.6%)	NE
Europe	1 (4.3%)	0	NE
Rest of the world	3 (11.1%)	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:04

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntia.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.2.1**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Non-severe	1 (2.1%)	0	NE
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# _____ (Fid. To Van.)_____		Odds Ratio# _____ (Fid. To Van.)_____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:28

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntia.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.2.2**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
< 2 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:22

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntia.lst]**Final****Study: 2819-cl-0202****Table 12.6.8.2.3****Source: ADAE****Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (2.4%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Male	0	0	
Female	1 (4.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:48

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntia.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.8.2.4** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities
Drug Induced Liver Injury (DILI) cases
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (1.0%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (2.2%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	1 (2.1%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:03

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laborauffälligkeiten, Medikamenten induzierte Leberschäden“

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntic.sas [Output: ph2_ae01ntic.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.8.4.1

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities

Drug Induced Liver Injury (DILI) cases

Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity

Safety Analysis Set

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# _____ (Fid. To Van.)_____		Odds Ratio# _____ (Fid. To Van.)_____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:29

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02ntic.sas [Output: ph2_ae02ntic.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.8.4.2**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities****Drug Induced Liver Injury (DILI) cases****Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:25

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntic.lst]

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.8.4.3

Source: ADAE

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities
Drug Induced Liver Injury (DILI) cases
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:49

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntic.sas [Output: ph2_ae04ntic.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.8.4.4

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Hepatic laboratory value abnormalities

Drug Induced Liver Injury (DILI) cases

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:05

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntj.lst [Output: ph2_ae01ntj.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.9.1.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:29

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntj.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:26

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntj.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.1.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:50

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntj.sas [Output: ph2_ae04ntj.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.9.1.4**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation****Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:06

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05ntj.sas [Output: ph2_ae05ntj.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.1.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Tablets/Capsules	0	0	
Oral Liquid/Suspension	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:40

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntjb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.9.3.1**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:30

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntjb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.3.2

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:29

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntjb.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.9.3.3** **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:52

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntjb.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.9.3.4** **Source:** ADAE
Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:08

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntja.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.9.2.1**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:30

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntja.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.2.2

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:27

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntja.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.9.2.4** **Source:** ADAE
Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation
Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:07

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – QT-Intervall Verlängerung“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntjc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.9.4.1**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Disease Severity			
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:31

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntjc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.4.2

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:30

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntjc.lst] **Final**
Study: 2819-cl-0202 **Table 12.6.9.4.3** **Source:** ADAE
Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation
Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:53

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntjc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.9.4.4

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - QT-interval prolongation

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:09

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01ntk.lst [Output: ph2_ae01ntk.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.10.1.1**Source:** ADAE**Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Non-severe	2 (4.2%)	0	NE
Severe and/or recurrent	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:31

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntk.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.1.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
Age Group	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
< 2 years	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (3.1%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	3 (15.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE
< 2 years	0	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	2 (20.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:31

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntk.sas [Output: ph2_ae03ntk.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.1.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Male	2 (3.5%)	1 (4.0%)	NE
Female	3 (7.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Male	0	0	
Female	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE
Male	2 (5.9%)	1 (5.9%)	NE
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:54

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntk.sas [Output: ph2_ae04ntk.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.1.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Europe	0	1 (3.0%)	NE
Rest of the world	5 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	2 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE
Europe	0	1 (5.6%)	NE
Rest of the world	3 (11.1%)	0	NE

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:10

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae05nt.sas [Output: ph2_ae05ntk.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.1.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Tablets/Capsules	3 (9.7%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	2 (3.0%)	1 (3.3%)	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Tablets/Capsules	1 (6.7%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	1 (3.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Drug Formulation	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE
Tablets/Capsules	2 (12.5%)	0	NE
Oral Liquid/Suspension	1 (2.9%)	1 (5.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. * Type 3 overall interaction p-value.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation, and treatment-formulation interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:51:41

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntkb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.10.3.1**Source:** ADAE**Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	5 (5.1%)	0	NE
Non-severe	2 (4.2%)	0	NE
Severe and/or recurrent	3 (6.0%)	0	NE

Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:33

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntkb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.3.2

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	0	NE
< 2 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	1 (3.1%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	3 (15.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
< 2 years	1 (7.7%)	0	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	0	NE
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	1 (5.0%)	0	NE
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	2 (20.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:34

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntkb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.3.3

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	0	NE
Male	2 (3.5%)	0	NE
Female	3 (7.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Male	0	0	
Female	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	0	NE
Male	2 (5.9%)	0	NE
Female	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:56

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntkb.lst [Output: ph2_ae04ntkb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.3.4

Source: ADAE

Non-severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	5 (5.1%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	5 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	2 (4.2%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	2 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	3 (6.0%)	0	NE
Europe	0	0	
Rest of the world	3 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:12

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntka.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.10.2.1**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

Disease Severity	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Overall	0	1 (2.3%)	NE
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	1 (3.6%)	NE

Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# ____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:32

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntka.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.2.2

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (2.3%)	NE
< 2 years	0	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (3.6%)	NE
< 2 years	0	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:00:32

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03ntka.lst [Output: ph2_ae03ntka.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.2.3

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (2.3%)	NE
Male	0	1 (4.0%)	NE
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (3.6%)	NE
Male	0	1 (5.9%)	NE
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:55

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04ntka.lst [Output: ph2_ae04ntka.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.10.2.4**Source:** ADAE**Severe Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities****Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (2.3%)	NE
Europe	0	1 (3.0%)	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	1 (3.6%)	NE
Europe	0	1 (5.6%)	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:11

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Renale UE“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae01nt.sas [Output: ph2_ae01ntkc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.10.4.1**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities****Dichotomous analysis Overall and by Disease Severity****Safety Analysis Set**

	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Disease Severity			
Overall	0	0	
Non-severe	0	0	
Severe and/or recurrent	0	0	

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity, and treatment-severity interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 18:57:33

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae02nt.sas [Output: ph2_ae02ntkc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.10.4.2**Source:** ADAE**Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities****Dichotomous analysis Overall and by Age Group, for Disease Severity Groups****Safety Analysis Set**

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	1 (10.0%)	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	2 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	0	
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Age Group	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
< 2 years	0	1 (16.7%)	NE
>= 2 years to < 6 years	0	0	
>= 6 years to < 12 years	0	0	
>= 12 years to < 18 years	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category binary logistic regression model includes treatment, age group, and treatment-age interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

* Type 3 overall interaction p-value.

Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

Date 21Jun2019 19:00:35

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae03nt.sas [Output: ph2_ae03ntkc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.4.3

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Gender, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	0	0	
Female	0	0	

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Gender	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Male	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Female	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender, and treatment-gender interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:02:57

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae04nt.sas [Output: ph2_ae04ntkc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.10.4.4

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events of special interest (AESI) - Renal AEs: Laboratory value abnormalities

Dichotomous analysis Overall and by Geographic Region, for Disease Severity Groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Total _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95 % CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Total _			
Relative Risk# ____ (Fid. To Van.) ____		Odds Ratio# ____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95 % CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	0	
Rest of the world	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
Geographic Region	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Overall	0	0	
Europe	0	1 (5.6%)	NE
Rest of the world	0	0	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. Serious Adverse Events (SOC/PT): incidence is at least 5% of patients in at least one treatment arm.

For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, Geographic region, and treatment-region interaction as predictor factors. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

* Type 3 overall interaction p-value.

Date 21Jun2019 19:09:13

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae31nt.sas [Output: ph2_ae31nta.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.11.1**Source:** ADAE

**Treatment-Emergent Adverse Events, at least 10% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm**

**Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Disease Severity
Safety Analysis Set**

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
---- Overall ---- All SOC	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
Blood and lymphatic system disorders	11 (11.2%)	4 (9.1%)	2.13% (-8.41%, 12.68%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	31 (31.6%)	19 (43.2%)	-11.55% (-28.84%, 5.74%) 0.1901
Abdominal pain	5 (5.1%)	9 (20.5%)	-15.35% (-28.04%, -2.66%) 0.0114
Diarrhoea	7 (7.1%)	5 (11.4%)	-4.22% (-14.89%, 6.45%) 0.5150
Vomiting	7 (7.1%)	6 (13.6%)	-6.49% (-17.84%, 4.86%) 0.2231

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.97 (0.79, 1.21) 0.8083	0.4061	0.94 (0.41, 2.19) 0.8913	0.4212
1.23 (0.42, 3.66) 0.7040	SM	1.26 (0.38, 4.21) 0.7026	SM
0.73 (0.46, 1.15) 0.1719	0.6457	0.60 (0.28, 1.28) 0.1902	0.6891
0.25 (0.09, 0.70) 0.0085		0.21 (0.07, 0.67) 0.0082	
0.63 (0.21, 1.87) 0.4043		0.60 (0.18, 2.01) 0.4070	
0.52 (0.19, 1.47) 0.2189		0.49 (0.15, 1.55) 0.2221	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	23 (23.5%)	11 (25.0%)	-1.53% (-16.83%, 13.77%) 0.8346	0.93 (0.49, 1.77) 0.8274	0.7357
Pyrexia	13 (13.3%)	10 (22.7%)	-9.46% (-23.55%, 4.62%) 0.2170	0.58 (0.28, 1.23) 0.1559	
Infections and infestations	31 (31.6%)	15 (34.1%)	-2.46% (-19.22%, 14.30%) 0.8468	0.93 (0.55, 1.59) 0.8030	0.7803
Investigations	12 (12.2%)	2 (4.5%)	7.70% (-1.24%, 16.64%) 0.2261	2.69 (0.63, 11.53) 0.1816	SM
Metabolism and nutrition disorders	14 (14.3%)	4 (9.1%)	5.19% (-5.77%, 16.16%) 0.5861	1.57 (0.55, 4.50) 0.4001	SM
Nervous system disorders	12 (12.2%)	0	NE	NE	NE

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
0.91 (0.39, 2.14) 0.8324	0.7393
0.52 (0.21, 1.30) 0.1614	
0.91 (0.42, 1.99) 0.8126	0.7885
2.93 (0.63, 13.69) 0.1717	SM
1.67 (0.52, 5.39) 0.3935	SM
NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999	1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (9.2%)	5 (11.4%)	-2.18% (-13.16%, 8.80%) 0.7629	0.81 (0.29, 2.27) 0.6863	SM
--- Non-severe --- - All SOC	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566	0.89 (0.63, 1.26) 0.5052	
Gastrointestinal disorders	17 (35.4%)	7 (43.8%)	-8.33% (-36.15%, 19.49%) 0.5653	0.81 (0.41, 1.59) 0.5391	
Abdominal pain	2 (4.2%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Diarrhoea	5 (10.4%)	2 (12.5%)	NE	NE	

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
0.79 (0.25, 2.51) 0.6875	SM
0.67 (0.19, 2.40) 0.5350	
0.71 (0.22, 2.23) 0.5519	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	10 (20.8%)	4 (25.0%)	-4.17%(-28.29%, 19.96%) 0.7356	0.83 (0.30, 2.29) 0.7240	
Pyrexia	6 (12.5%)	4 (25.0%)	-12.50%(-35.69%, 10.69%) 0.2517	0.50 (0.16, 1.55) 0.2299	
Infections and infestations	13 (27.1%)	5 (31.3%)	-4.17%(-30.13%, 21.79%) 0.7563	0.87 (0.37, 2.05) 0.7450	
Investigations	5 (10.4%)	0	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	5 (10.4%)	0	NE	NE	
---- Severe and/or recurrent ---- All SOC	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00%(-14.50%, 24.50%) 0.7756	1.07 (0.83, 1.38) 0.6196	

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
0.79 (0.21, 2.98) 0.7273	
0.43 (0.10, 1.77) 0.2417	
0.82 (0.24, 2.81) 0.7484	
NE	
NE	
1.33 (0.44, 4.01) 0.6085	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
Blood and lymphatic system disorders	7 (14.0%)	3 (10.7%)	3.29% (-11.67%, 18.24%) >0.9999	1.31 (0.37, 4.66) 0.6800	
Gastrointestinal disorders	14 (28.0%)	12 (42.9%)	-14.86% (-37.01%, 7.30%) 0.2156	0.65 (0.35, 1.21) 0.1762	
Abdominal pain	3 (6.0%)	6 (21.4%)	NE	NE	
Diarrhoea	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Vomiting	3 (6.0%)	5 (17.9%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	13 (26.0%)	7 (25.0%)	1.00% (-19.13%, 21.13%) >0.9999	1.04 (0.47, 2.30) 0.9229	
Pyrexia	7 (14.0%)	6 (21.4%)	-7.43% (-25.41%, 10.56%) 0.5280	0.65 (0.24, 1.75) 0.3982	
Infections and infestations	18 (36.0%)	10 (35.7%)	0.29% (-21.90%, 22.47%) >0.9999	1.01 (0.54, 1.87) 0.9799	
Oral candidiasis	3 (6.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
1.36 (0.32, 5.72) 0.6780	
0.52 (0.20, 1.37) 0.1846	
NE	
NE	
NE	
1.05 (0.36, 3.05) 0.9227	
0.60 (0.18, 1.99) 0.4015	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
1.01 (0.39, 2.66) 0.9799	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
Investigations	7 (14.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	9 (18.0%)	4 (14.3%)	3.71%(-13.06%, 20.49%) 0.7607	1.26 (0.43, 3.72) 0.6758	
Nervous system disorders	9 (18.0%)	0	NE	NE	
Headache	5 (10.0%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (10.0%)	4 (14.3%)	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (14.0%)	5 (17.9%)	-3.86%(-21.00%, 13.28%) 0.7469	0.78 (0.27, 2.24) 0.6497	
Pruritus	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
NE	
1.32 (0.37, 4.74) 0.6735	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.75 (0.21, 2.63) 0.6513	
NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity and treatment-severity interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 27Jun2019 18:23:27

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae32nt.sas [Output: ph2_ae32nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.11.2

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, at least 10% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Age group, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%)>0.9999
Blood and lymphatic system disorders	11 (11.2%)	4 (9.1%)	2.13% (-8.41%, 12.68%)>0.9999
Gastrointestinal disorders	31 (31.6%)	19 (43.2%)	-11.55% (-28.84%, 5.74%)0.1901
Abdominal pain	5 (5.1%)	9 (20.5%)	-15.35% (-28.04%, -2.66%)0.0114
Diarrhoea	7 (7.1%)	5 (11.4%)	-4.22% (-14.89%, 6.45%)0.5150
Vomiting	7 (7.1%)	6 (13.6%)	-6.49% (-17.84%, 4.86%)0.2231

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.99 (0.79, 1.23) 0.9062	0.7043	0.87 (0.35, 2.12) 0.7533	0.6767
1.23 (0.42, 3.66) 0.7040	SM	1.26 (0.38, 4.21) 0.7026	SM
0.72 (0.46, 1.15) 0.1700	0.1961	0.56 (0.26, 1.22) 0.1453	0.1865
0.25 (0.09, 0.70) 0.0085		0.21 (0.07, 0.67) 0.0082	
0.63 (0.21, 1.87) 0.4043		0.60 (0.18, 2.01) 0.4070	
0.52 (0.19, 1.47) 0.2189		0.49 (0.15, 1.55) 0.2221	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	23 (23.5%)	11 (25.0%)	-1.53% (-16.83%, 13.77%) 0.8346	0.94 (0.50, 1.75) 0.8428	SM
Pyrexia	13 (13.3%)	10 (22.7%)	-9.46% (-23.55%, 4.62%) 0.2170	0.58 (0.28, 1.23) 0.1559	
Infections and infestations	31 (31.6%)	15 (34.1%)	-2.46% (-19.22%, 14.30%) 0.8468	0.93 (0.56, 1.54) 0.7708	SM
Investigations	12 (12.2%)	2 (4.5%)	7.70% (-1.24%, 16.64%) 0.2261	2.69 (0.63, 11.53) 0.1816	SM
Metabolism and nutrition disorders	14 (14.3%)	4 (9.1%)	5.19% (-5.77%, 16.16%) 0.5861	1.57 (0.55, 4.50) 0.4001	SM
Nervous system disorders	12 (12.2%)	0	NE	NE	NE

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.92 (0.40, 2.10) 0.8433	SM
0.52 (0.21, 1.30) 0.1614	
0.89 (0.42, 1.90) 0.7723	SM
2.93 (0.63, 13.69) 0.1717	SM
1.67 (0.52, 5.39) 0.3935	SM
NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999	1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (9.2%)	5 (11.4%)	-2.18% (-13.16%, 8.80%) 0.7629	0.81 (0.29, 2.27) 0.6863	SM
--- < 2 years --- All SOC	13 (65.0%)	6 (60.0%)	5.00% (-31.86%, 41.86%) >0.9999	1.08 (0.59, 1.97) 0.7936	
Blood and lymphatic system disorders	3 (15.0%)	0	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	8 (40.0%)	3 (30.0%)	10.00% (-25.60%, 45.60%) 0.7020	1.33 (0.45, 3.96) 0.6044	
Abdominal pain	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Vomiting	3 (15.0%)	3 (30.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
0.79 (0.25, 2.51) 0.6875	SM
1.24 (0.26, 5.91) 0.7889	
NE	
1.56 (0.31, 7.87) 0.5933	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	1 (5.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Pyrexia	1 (5.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Hepatobiliary disorders	2 (10.0%)	0	NE	NE	
Infections and infestations	8 (40.0%)	3 (30.0%)	10.00% (-25.60%, 45.60%) 0.7020	1.33 (0.45, 3.96) 0.6044	
Bacteraemia	2 (10.0%)	0	NE	NE	
Oral candidiasis	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Pharyngitis	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Upper respiratory tract infection	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Investigations	3 (15.0%)	0	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	4 (20.0%)	0	NE	NE	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (10.0%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Renal failure	0	1 (10.0%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
1.56 (0.31, 7.87) 0.5933	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Respiratory failure	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (20.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Urticaria	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	23 (71.9%)	13 (81.3%)	-9.38%(-34.04%, 15.29%) 0.7252	0.88(0.64, 1.22) 0.4527	
Blood and lymphatic system disorders	4 (12.5%)	2 (12.5%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	10 (31.3%)	5 (31.3%)	0.00%(-27.82%, 27.82%) >0.9999	1.00(0.41, 2.44) >0.9999	
Abdominal pain	1 (3.1%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Diarrhoea	2 (6.3%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Vomiting	2 (6.3%)	3 (18.8%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
0.59 (0.14, 2.57) 0.4823	
NE	
1.00 (0.27, 3.65) >0.9999	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	9 (28.1%)	5 (31.3%)	-3.13% (-30.67%, 24.42%) >0.9999	0.90 (0.36, 2.24) 0.8212	
Pyrexia	4 (12.5%)	5 (31.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	11 (34.4%)	7 (43.8%)	-9.38% (-38.73%, 19.98%) 0.5451	0.79 (0.38, 1.64) 0.5193	
Clostridium difficile colitis	0	2 (12.5%)	NE	NE	
Injury, poisoning and procedural complications	2 (6.3%)	2 (12.5%)	NE	NE	
Investigations	5 (15.6%)	1 (6.3%)	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (12.5%)	NE	NE	
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	21 (80.8%)	7 (70.0%)	10.77% (-21.42%, 42.96%) 0.6576	1.15 (0.74, 1.80) 0.5304	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.86 (0.23, 3.18) 0.8224	
NE	
0.67 (0.20, 2.30) 0.5280	
NE	
NE	
NE	
NE	
1.80 (0.34, 9.54) 0.4896	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
Blood and lymphatic system disorders	3 (11.5%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	3 (11.5%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Eye disorders	1 (3.8%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Vision blurred	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	5 (19.2%)	6 (60.0%)	-40.77% (-74.70%, -6.84%) 0.0390	0.32 (0.13, 0.82) 0.0172	
Abdominal pain	1 (3.8%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Diarrhoea	3 (11.5%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Food poisoning	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal necrosis	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Odynophagia	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Small intestinal obstruction	0	1 (10.0%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	8 (30.8%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Asthenia	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Pyrexia	4 (15.4%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
0.16 (0.03, 0.78) 0.0239	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _		
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)
Infections and infestations	7 (26.9%)	2 (20.0%)
Cytomegalovirus infection	0	1 (10.0%)
Fungal sepsis	0	1 (10.0%)
Oral candidiasis	1 (3.8%)	1 (10.0%)
Scedosporium infection	0	1 (10.0%)
Investigations	3 (11.5%)	0
Metabolism and nutrition disorders	3 (11.5%)	1 (10.0%)
Decreased appetite	0	1 (10.0%)
Fluid overload	0	1 (10.0%)
Hyperkalaemia	1 (3.8%)	1 (10.0%)
Hypomagnesaemia	1 (3.8%)	1 (10.0%)
Hyponatraemia	0	1 (10.0%)
Vitamin D deficiency	0	1 (10.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (7.7%)	1 (10.0%)
Arthralgia	0	1 (10.0%)
Musculoskeletal pain	0	1 (10.0%)
Nervous system disorders	5 (19.2%)	0
Headache	4 (15.4%)	0

_ Disease Severity : Overall _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Disease Severity : Overall				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (7.7%)	3 (30.0%)	NE	NE	
Hypoxia	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Oropharyngeal pain	1 (3.8%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Pleural effusion	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Rhinitis allergic	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (11.5%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Pruritus	1 (3.8%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Rash maculo-papular	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Vascular disorders	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Hypotension	0	1 (10.0%)	NE	NE	
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	15 (75.0%)	7 (87.5%)	-12.50% (-42.25%, 17.25%) 0.6399	0.86 (0.60, 1.23) 0.4067	
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Anaemia	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Thrombocytopenia	0	1 (12.5%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.43 (0.04, 4.39) 0.4754	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Eye disorders	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Vision blurred	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	8 (40.0%)	5 (62.5%)	-22.50% (-62.33%, 17.33%) 0.4097	0.64 (0.30, 1.37) 0.2492	
Abdominal pain	1 (5.0%)	3 (37.5%)	NE	NE	
Colitis	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Constipation	3 (15.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Diarrhoea	2 (10.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Toothache	0	1 (12.5%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	5 (25.0%)	3 (37.5%)	NE	NE	
Mucosal inflammation	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Pyrexia	4 (20.0%)	3 (37.5%)	NE	NE	
Infections and infestations	5 (25.0%)	3 (37.5%)	NE	NE	
Cellulitis	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Herpes zoster	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Lice infestation	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Oral candidiasis	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Sinusitis	0	1 (12.5%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
0.40 (0.07, 2.16) 0.2873	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Injury, poisoning and procedural complications	2 (10.0%)	0	NE
Investigations	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE
Hepatic enzyme increased	0	1 (12.5%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	4 (20.0%)	2 (25.0%)	NE
Dehydration	0	1 (12.5%)	NE
Hypercalcaemia	0	1 (12.5%)	NE
Hyperkalaemia	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE
Hypoalbuminaemia	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (10.0%)	1 (12.5%)	NE
Bone pain	0	1 (12.5%)	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (12.5%)	NE
Malignant ascites	0	1 (12.5%)	NE
Nervous system disorders	4 (20.0%)	0	NE
Headache	2 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
Psychiatric disorders	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE
Insomnia	0	1 (12.5%)	NE
Renal and urinary disorders	3 (15.0%)	2 (25.0%)	NE
Dysuria	0	1 (12.5%)	NE
Haematuria	0	1 (12.5%)	NE
Renal failure acute	3 (15.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15.0%)	0	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (10.0%)	1 (12.5%)	NE
Pruritus	1 (5.0%)	1 (12.5%)	NE
Rash	2 (10.0%)	0	NE
Surgical and medical procedures	0	1 (12.5%)	NE
Bone marrow transplant	0	1 (12.5%)	NE
Sinus operation	0	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566	0.89 (0.63, 1.26) 0.5052	SM
Gastrointestinal disorders	17 (35.4%)	7 (43.8%)	-8.33% (-36.15%, 19.49%) 0.5653	0.81 (0.41, 1.59) 0.5391	SM
Abdominal pain	2 (4.2%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Diarrhoea	5 (10.4%)	2 (12.5%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	10 (20.8%)	4 (25.0%)	-4.17% (-28.29%, 19.96%) 0.7356	0.83 (0.30, 2.29) 0.7240	SM
Pyrexia	6 (12.5%)	4 (25.0%)	-12.50% (-35.69%, 10.69%) 0.2517	0.50 (0.16, 1.55) 0.2299	
Infections and infestations	13 (27.1%)	5 (31.3%)	-4.17% (-30.13%, 21.79%) 0.7563	0.87 (0.37, 2.05) 0.7450	SM

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.67 (0.19, 2.40) 0.5350	SM
0.71 (0.22, 2.23) 0.5519	SM
NE	
NE	
0.79 (0.21, 2.98) 0.7273	SM
0.43 (0.10, 1.77) 0.2417	
0.82 (0.24, 2.81) 0.7484	SM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
Odds Ratio# (Fid. To Van.)					
Point Est. (95% CI) p-value			Treatment-Age Interaction p-value*		
_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95 % CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Investigations	5 (10.4%)	0	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	5 (10.4%)	0	NE	NE	NE
---- < 2 years ---- All SOC	9 (69.2%)	1 (25.0%)	44.23% (- 5.07%, 93.53%) 0.2500	2.77 (0.49, 15.71) 0.2501	
Blood and lymphatic system disorders	2 (15.4%)	0	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	5 (38.5%)	0	NE	NE	
Vomiting	2 (15.4%)	0	NE	NE	
Infections and infestations	6 (46.2%)	1 (25.0%)	NE	NE	
Bacteraemia	2 (15.4%)	0	NE	NE	
Pharyngitis	0	1 (25.0%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	3 (23.1%)	0	NE	NE	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (15.4%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE
NE	NE
6.75 (0.53, 86.56) 0.1424	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (15.4%)	0	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (15.4%)	0	NE
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	8 (66.7%)	6 (100.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	2 (16.7%)	1 (16.7%)	NE
Anaemia	2 (16.7%)	0	NE
Neutropenia	0	1 (16.7%)	NE
Gastrointestinal disorders	4 (33.3%)	2 (33.3%)	NE
Abdominal pain	0	1 (16.7%)	NE
Abdominal pain upper	2 (16.7%)	0	NE
Anal inflammation	0	1 (16.7%)	NE
Diarrhoea	2 (16.7%)	1 (16.7%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (16.7%)	NE
Intestinal obstruction	0	1 (16.7%)	NE
Vomiting	1 (8.3%)	1 (16.7%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
General disorders and administration site conditions	4 (33.3%)	3 (50.0%)	NE
Mucosal inflammation	1 (8.3%)	1 (16.7%)	NE
Pyrexia	2 (16.7%)	3 (50.0%)	NE
Infections and infestations	3 (25.0%)	3 (50.0%)	NE
Genital candidiasis	0	1 (16.7%)	NE
Human herpesvirus 6 infection	0	1 (16.7%)	NE
Influenza	0	1 (16.7%)	NE
Investigations	2 (16.7%)	0	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	8 (61.5%)	2 (100.0%)	NE
Gastrointestinal disorders	3 (23.1%)	2 (100.0%)	NE
Diarrhoea	2 (15.4%)	1 (50.0%)	NE
Odynophagia	0	1 (50.0%)	NE
General disorders and administration site conditions	3 (23.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Infections and infestations	2 (15.4%)	0	NE	NE	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (7.7%)	1 (50.0%)	NE	NE	
Arthralgia	0	1 (50.0%)	NE	NE	
Musculoskeletal pain	0	1 (50.0%)	NE	NE	
Nervous system disorders	2 (15.4%)	0	NE	NE	
Headache	2 (15.4%)	0	NE	NE	
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	7 (70.0%)	3 (75.0%)	-5.00% (-56.06%, 46.06%) >0.9999	0.93 (0.47, 1.87) 0.8460	
Cardiac disorders	1 (10.0%)	0	NE	NE	
Diastolic dysfunction	1 (10.0%)	0	NE	NE	
Endocrine disorders	1 (10.0%)	0	NE	NE	
Adrenal insufficiency	1 (10.0%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.78 (0.06, 10.86) 0.8518	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	
Gastrointestinal disorders	5 (50.0%)	3 (75.0%)	NE
Abdominal pain	0	2 (50.0%)	NE
Abdominal pain lower	1 (10.0%)	0	NE
Colitis	0	1 (25.0%)	NE
Constipation	3 (30.0%)	1 (25.0%)	NE
Diarrhoea	1 (10.0%)	0	NE
Toothache	0	1 (25.0%)	NE
General disorders and administration site conditions	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE
Pyrexia	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE
Infections and infestations	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE
Cellulitis	0	1 (25.0%)	NE
Corona virus infection	1 (10.0%)	0	NE
Lice infestation	0	1 (25.0%)	NE
Nasopharyngitis	1 (10.0%)	0	NE
Sepsis	1 (10.0%)	0	NE
Investigations	1 (10.0%)	0	NE
Viral test positive	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Metabolism and nutrition disorders	1 (10.0%)	0	NE
Fluid imbalance	1 (10.0%)	0	NE
Renal and urinary disorders	1 (10.0%)	0	NE
Renal failure acute	1 (10.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10.0%)	0	NE
Epistaxis	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756	1.07 (0.83, 1.38) 0.6196	SM
Blood and lymphatic system disorders	7 (14.0%)	3 (10.7%)	3.29% (-11.67%, 18.24%) >0.9999	1.31 (0.37, 4.66) 0.6800	SM
Gastrointestinal disorders	14 (28.0%)	12 (42.9%)	-14.86% (-37.01%, 7.30%) 0.2156	0.65 (0.35, 1.21) 0.1762	SM
Abdominal pain	3 (6.0%)	6 (21.4%)	NE	NE	
Diarrhoea	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Vomiting	3 (6.0%)	5 (17.9%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	13 (26.0%)	7 (25.0%)	1.00% (-19.13%, 21.13%) >0.9999	1.04 (0.47, 2.30) 0.9229	SM
Pyrexia	7 (14.0%)	6 (21.4%)	-7.43% (-25.41%, 10.56%) 0.5280	0.65 (0.24, 1.75) 0.3982	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
1.33 (0.44, 4.01) 0.6085	SM
1.36 (0.32, 5.72) 0.6780	SM
0.52 (0.20, 1.37) 0.1846	SM
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.05 (0.36, 3.05) 0.9227	SM
0.60 (0.18, 1.99) 0.4015	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Infections and infestations	18 (36.0%)	10 (35.7%)	0.29% (-21.90%, 22.47%) >0.9999	1.01 (0.54, 1.87) 0.9799	SM
Oral candidiasis	3 (6.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Investigations	7 (14.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	9 (18.0%)	4 (14.3%)	3.71% (-13.06%, 20.49%) 0.7607	1.26 (0.43, 3.72) 0.6758	SM
Nervous system disorders	9 (18.0%)	0	NE	NE	NE
Headache	5 (10.0%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (10.0%)	4 (14.3%)	NE	NE	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (14.0%)	5 (17.9%)	-3.86% (-21.00%, 13.28%) 0.7469	0.78 (0.27, 2.24) 0.6497	SM
Pruritus	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
1.01 (0.39, 2.66) 0.9799	SM
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE
1.32 (0.37, 4.74) 0.6735	SM
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
0.75 (0.21, 2.63) 0.6513	SM
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)
---- < 2 years ---- All SOC	4 (57.1%)	5 (83.3%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (14.3%)	0
Febrile bone marrow aplasia	1 (14.3%)	0
Gastrointestinal disorders	3 (42.9%)	3 (50.0%)
Abdominal pain	1 (14.3%)	1 (16.7%)
Constipation	1 (14.3%)	0
Flatulence	1 (14.3%)	0
Vomiting	1 (14.3%)	3 (50.0%)
General disorders and administration site conditions	0	2 (33.3%)
Pyrexia	0	2 (33.3%)
Hepatobiliary disorders	1 (14.3%)	0
Hepatocellular injury	1 (14.3%)	0
Immune system disorders	1 (14.3%)	0
Hypogammaglobulinaemia	1 (14.3%)	0

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	2 (28.6%)	2 (33.3%)	NE
Oral candidiasis	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE
Otitis media acute	1 (14.3%)	0	NE
Upper respiratory tract infection	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE
Investigations	2 (28.6%)	0	NE
Alanine aminotransferase increased	1 (14.3%)	0	NE
Protein total increased	1 (14.3%)	0	NE
White blood cell count increased	1 (14.3%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (14.3%)	0	NE
Hypocalcaemia	1 (14.3%)	0	NE
Renal and urinary disorders	0	1 (16.7%)	NE
Renal failure	0	1 (16.7%)	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (16.7%)	NE
Respiratory failure	0	1 (16.7%)	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (28.6%)	1 (16.7%)	NE
Dermatitis diaper	1 (14.3%)	0	NE
Rash	1 (14.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
Skin and subcutaneous tissue disorders (continued)					
Urticaria	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE	NE	
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	15 (75.0%)	7 (70.0%)	5.00% (-29.16%, 39.16%) >0.9999	1.07 (0.66, 1.73) 0.7773	
Blood and lymphatic system disorders	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	6 (30.0%)	3 (30.0%)	NE	NE	
Abdominal pain	1 (5.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Diarrhoea	0	2 (20.0%)	NE	NE	
Stomatitis	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Vomiting	1 (5.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	5 (25.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Pyrexia	2 (10.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
1.29 (0.24, 6.96) 0.7706	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Immune system disorders	2 (10.0%)	0	NE	NE	
Infections and infestations	8 (40.0%)	4 (40.0%)	0.00% (-37.19%, 37.19%) >0.9999	1.00 (0.39, 2.53) >0.9999	
Acute tonsillitis	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Clostridium difficile colitis	0	2 (20.0%)	NE	NE	
Gastroenteritis rotavirus	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Nasopharyngitis	2 (10.0%)	0	NE	NE	
Respiratory tract infection	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Rotavirus infection	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5.0%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Feeding tube complication	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Stress fracture	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Investigations	3 (15.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Aspartate aminotransferase increased	2 (10.0%)	0	NE	NE	
Heart rate irregular	0	1 (10.0%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
1.00 (0.21, 4.71) >0.9999	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Metabolism and nutrition disorders	3 (15.0%)	1 (10.0%)	NE
Acidosis	0	1 (10.0%)	NE
Dehydration	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE
Hypocalcaemia	2 (10.0%)	0	NE
Hypoglycaemia	0	1 (10.0%)	NE
Hypokalaemia	2 (10.0%)	0	NE
Metabolic acidosis	2 (10.0%)	0	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (10.0%)	NE
Pain in extremity	0	1 (10.0%)	NE
Nervous system disorders	2 (10.0%)	0	NE
Psychiatric disorders	2 (10.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (10.0%)	0	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (20.0%)	NE
Drug eruption	0	1 (10.0%)	NE
Pruritus	0	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Vascular disorders	2 (10.0%)	0	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	13 (100.0%)	5 (62.5%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	3 (23.1%)	1 (12.5%)	NE
Febrile neutropenia	3 (23.1%)	1 (12.5%)	NE
Eye disorders	1 (7.7%)	1 (12.5%)	NE
Vision blurred	0	1 (12.5%)	NE
Gastrointestinal disorders	2 (15.4%)	4 (50.0%)	NE
Abdominal pain	0	2 (25.0%)	NE
Food poisoning	0	1 (12.5%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (12.5%)	NE
Small intestinal obstruction	0	1 (12.5%)	NE
General disorders and administration site conditions	5 (38.5%)	1 (12.5%)	NE
Asthenia	0	1 (12.5%)	NE
Pyrexia	3 (23.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)
Infections and infestations	5 (38.5%)	2 (25.0%)
Cytomegalovirus infection	0	1 (12.5%)
Fungal sepsis	0	1 (12.5%)
Oral candidiasis	1 (7.7%)	1 (12.5%)
Scedosporium infection	0	1 (12.5%)
Investigations	2 (15.4%)	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (15.4%)	1 (12.5%)
Decreased appetite	0	1 (12.5%)
Fluid overload	0	1 (12.5%)
Hyperkalaemia	1 (7.7%)	1 (12.5%)
Hypomagnesaemia	1 (7.7%)	1 (12.5%)
Hyponatraemia	0	1 (12.5%)
Vitamin D deficiency	0	1 (12.5%)
Nervous system disorders	3 (23.1%)	0
Headache	2 (15.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (7.7%)	3 (37.5%)
Hypoxia	0	1 (12.5%)
Oropharyngeal pain	1 (7.7%)	1 (12.5%)

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value				
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (continued)			
Pleural effusion	0	1 (12.5%)	NE
Rhinitis allergic	0	1 (12.5%)	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (23.1%)	1 (12.5%)	NE
Pruritus	1 (7.7%)	1 (12.5%)	NE
Rash maculo-papular	0	1 (12.5%)	NE
Surgical and medical procedures	2 (15.4%)	0	NE
Vascular disorders	0	1 (12.5%)	NE
Hypotension	0	1 (12.5%)	NE
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	8 (80.0%)	4 (100.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Anaemia	0	1 (25.0%)	NE
Thrombocytopenia	0	1 (25.0%)	NE
Thrombocytosis	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Eye disorders	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Photophobia	1 (10.0%)	0	NE
Vision blurred	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Gastrointestinal disorders	3 (30.0%)	2 (50.0%)	NE
Abdominal pain	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Ascites	1 (10.0%)	0	NE
Diarrhoea	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Nausea	1 (10.0%)	0	NE
Rectal haemorrhage	1 (10.0%)	0	NE
Vomiting	1 (10.0%)	0	NE
General disorders and administration site conditions	3 (30.0%)	2 (50.0%)	NE
Mucosal inflammation	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Pyrexia	2 (20.0%)	2 (50.0%)	NE
Immune system disorders	1 (10.0%)	0	NE
Engraftment syndrome	1 (10.0%)	0	NE
Infections and infestations	3 (30.0%)	2 (50.0%)	NE
Bacterial sepsis	1 (10.0%)	0	NE
Clostridium difficile infection	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
	Received Treatment	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)
Infections and infestations (continued)		
Furuncle	1 (10.0%)	0
Herpes simplex meningoencephalitis	1 (10.0%)	0
Herpes zoster	0	1 (25.0%)
Oral candidiasis	0	1 (25.0%)
Sinusitis	0	1 (25.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (20.0%)	0
Anal injury	1 (10.0%)	0
Arthropod bite	1 (10.0%)	0
Fall	1 (10.0%)	0
Investigations	0	1 (25.0%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (25.0%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (30.0%)	2 (50.0%)
Decreased appetite	1 (10.0%)	0
Dehydration	0	1 (25.0%)
Hypercalcaemia	0	1 (25.0%)
Hyperkalaemia	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Hypoalbuminaemia	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Hypophosphataemia	1 (10.0%)	0

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE
Arthralgia	1 (10.0%)	0	NE
Bone pain	0	1 (25.0%)	NE
Osteochondrosis	1 (10.0%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (25.0%)	NE
Malignant ascites	0	1 (25.0%)	NE
Nervous system disorders	4 (40.0%)	0	NE
Amnesia	1 (10.0%)	0	NE
Headache	2 (20.0%)	0	NE
Neuralgia	1 (10.0%)	0	NE
Neuropathy peripheral	1 (10.0%)	0	NE
Psychiatric disorders	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Abnormal behaviour	1 (10.0%)	0	NE
Insomnia	0	1 (25.0%)	NE
Renal and urinary disorders	2 (20.0%)	2 (50.0%)	NE
Dysuria	0	1 (25.0%)	NE
Haematuria	0	1 (25.0%)	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Renal and urinary disorders (continued)			
Renal failure acute	2 (20.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (20.0%)	0	NE
Oropharyngeal pain	1 (10.0%)	0	NE
Respiratory distress	1 (10.0%)	0	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE
Pruritus	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Rash	2 (20.0%)	0	NE
Surgical and medical procedures	0	1 (25.0%)	NE
Bone marrow transplant	0	1 (25.0%)	NE
Sinus operation	0	1 (25.0%)	NE
Vascular disorders	1 (10.0%)	0	NE
Hypertension	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category, binary logistic regression model includes treatment, age group and treatment-age interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

Date 01Jul2019 16:07:45

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae33nt.sas [Output: ph2_ae33nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.11.3

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, at least 10% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Gender, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
Blood and lymphatic system disorders	11 (11.2%)	4 (9.1%)	2.13% (-8.41%, 12.68%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	31 (31.6%)	19 (43.2%)	-11.55% (-28.84%, 5.74%) 0.1901
Abdominal pain	5 (5.1%)	9 (20.5%)	-15.35% (-28.04%, -2.66%) 0.0114
Diarrhoea	7 (7.1%)	5 (11.4%)	-4.22% (-14.89%, 6.45%) 0.5150
Vomiting	7 (7.1%)	6 (13.6%)	-6.49% (-17.84%, 4.86%) 0.2231

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.97 (0.79, 1.19) 0.7378	0.1872	0.81 (0.34, 1.94) 0.6344	0.1925
1.23 (0.42, 3.66) 0.7040	SM	1.26 (0.38, 4.21) 0.7026	SM
0.74 (0.47, 1.17) 0.1985	0.4747	0.59 (0.28, 1.25) 0.1699	0.3758
0.25 (0.09, 0.70) 0.0085		0.21 (0.07, 0.67) 0.0082	
0.63 (0.21, 1.87) 0.4043		0.60 (0.18, 2.01) 0.4070	
0.52 (0.19, 1.47) 0.2189		0.49 (0.15, 1.55) 0.2221	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	23 (23.5%)	11 (25.0%)	-1.53% (-16.83%, 13.77%) 0.8346	0.94 (0.50, 1.75) 0.8428	SM
Pyrexia	13 (13.3%)	10 (22.7%)	-9.46% (-23.55%, 4.62%) 0.2170	0.58 (0.28, 1.23) 0.1559	
Infections and infestations	31 (31.6%)	15 (34.1%)	-2.46% (-19.22%, 14.30%) 0.8468	0.93 (0.56, 1.54) 0.7755	0.5954
Investigations	12 (12.2%)	2 (4.5%)	7.70% (-1.24%, 16.64%) 0.2261	2.69 (0.63, 11.53) 0.1816	SM
Metabolism and nutrition disorders	14 (14.3%)	4 (9.1%)	5.19% (-5.77%, 16.16%) 0.5861	1.57 (0.55, 4.50) 0.4001	SM
Nervous system disorders	12 (12.2%)	0	NE	NE	NE

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.92 (0.40, 2.10) 0.8433	SM
0.52 (0.21, 1.30) 0.1614	
0.88 (0.41, 1.89) 0.7487	0.5834
2.93 (0.63, 13.69) 0.1717	SM
1.67 (0.52, 5.39) 0.3935	SM
NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999	1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (9.2%)	5 (11.4%)	-2.18% (-13.16%, 8.80%) 0.7629	0.81 (0.29, 2.27) 0.6863	SM
---- Male ---- All SOC	43 (75.4%)	17 (68.0%)	7.44% (-13.99%, 28.87%) 0.5896	1.11 (0.82, 1.51) 0.5075	
Blood and lymphatic system disorders	8 (14.0%)	2 (8.0%)	6.04% (-7.91%, 19.98%) 0.7158	1.75 (0.40, 7.68) 0.4555	
Gastrointestinal disorders	16 (28.1%)	8 (32.0%)	-3.93% (-25.62%, 17.76%) 0.7941	0.88 (0.43, 1.78) 0.7163	
Abdominal pain	2 (3.5%)	3 (12.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
0.79 (0.25, 2.51) 0.6875	SM
1.45 (0.51, 4.07) 0.4852	
1.88 (0.37, 9.55) 0.4478	
0.83 (0.30, 2.30) 0.7190	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders (continued)					
Diarrhoea	5 (8.8%)	5 (20.0%)	-11.23% (-28.54%, 6.09%) 0.1643	0.44 (0.14, 1.38) 0.1590	
General disorders and administration site conditions	16 (28.1%)	9 (36.0%)	-7.93% (-30.07%, 14.21%) 0.6030	0.78 (0.40, 1.52) 0.4652	
Pyrexia	10 (17.5%)	8 (32.0%)	-14.46% (-35.24%, 6.32%) 0.1590	0.55 (0.25, 1.22) 0.1419	
Infections and infestations	17 (29.8%)	7 (28.0%)	1.82% (-19.41%, 23.06%) >0.9999	1.07 (0.51, 2.24) 0.8679	
Investigations	6 (10.5%)	1 (4.0%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	10 (17.5%)	3 (12.0%)	5.54% (-10.57%, 21.66%) 0.7449	1.46 (0.44, 4.86) 0.5356	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.38 (0.10, 1.47) 0.1630	
0.69 (0.26, 1.89) 0.4738	
0.45 (0.15, 1.33) 0.1507	
1.09 (0.39, 3.10) 0.8673	
NE	
1.56 (0.39, 6.24) 0.5293	

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (5.3%)	3 (12.0%)	NE	NE	
Nervous system disorders	7 (12.3%)	0	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (12.3%)	3 (12.0%)	0.28%(-15.04%, 15.61%)>0.9999	1.02 (0.29, 3.64) 0.9715	
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (5.3%)	4 (16.0%)	NE	NE	
Pruritus	1 (1.8%)	3 (12.0%)	NE	NE	
---- Female ---- All SOC	29 (70.7%)	16 (84.2%)	-13.48%(-34.99%, 8.03%) 0.3460	0.84 (0.64, 1.11) 0.2170	
Blood and lymphatic system disorders	3 (7.3%)	2 (10.5%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
1.03 (0.24, 4.34) 0.9715	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
0.45 (0.11, 1.85) 0.2694	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders	15 (36.6%)	11 (57.9%)	-21.31% (-47.96%, 5.34%) 0.1639	0.63 (0.36, 1.10) 0.1058	
Abdominal pain	3 (7.3%)	6 (31.6%)	NE	NE	
Constipation	5 (12.2%)	1 (5.3%)	NE	NE	
Vomiting	2 (4.9%)	4 (21.1%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	7 (17.1%)	2 (10.5%)	NE	NE	
Pyrexia	3 (7.3%)	2 (10.5%)	NE	NE	
Infections and infestations	14 (34.1%)	8 (42.1%)	-7.96% (-34.48%, 18.57%) 0.5766	0.81 (0.41, 1.60) 0.5443	
Clostridium difficile colitis	0	2 (10.5%)	NE	NE	
Investigations	6 (14.6%)	1 (5.3%)	NE	NE	
Nervous system disorders	5 (12.2%)	0	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (14.6%)	1 (5.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.42 (0.14, 1.27) 0.1253	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
0.71 (0.23, 2.18) 0.5525	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566	0.89 (0.63, 1.26) 0.5019	0.9061
Gastrointestinal disorders	17 (35.4%)	7 (43.8%)	-8.33% (-36.15%, 19.49%) 0.5653	0.81 (0.41, 1.59) 0.5391	SM
Abdominal pain	2 (4.2%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Diarrhoea	5 (10.4%)	2 (12.5%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	10 (20.8%)	4 (25.0%)	-4.17% (-28.29%, 19.96%) 0.7356	0.83 (0.30, 2.29) 0.7240	SM
Pyrexia	6 (12.5%)	4 (25.0%)	-12.50% (-35.69%, 10.69%) 0.2517	0.50 (0.16, 1.55) 0.2299	
Infections and infestations	13 (27.1%)	5 (31.3%)	-4.17% (-30.13%, 21.79%) 0.7563	0.87 (0.37, 2.05) 0.7450	SM

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.67 (0.18, 2.40) 0.5331	0.9237
0.71 (0.22, 2.23) 0.5519	SM
NE	
NE	
0.79 (0.21, 2.98) 0.7273	SM
0.43 (0.10, 1.77) 0.2417	
0.82 (0.24, 2.81) 0.7484	SM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
Odds Ratio# (Fid. To Van.)					
Point Est. (95% CI) p-value			Treatment-Gender Interaction p-value*		
_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Investigations	5 (10.4%)	0	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	5 (10.4%)	0	NE	NE	NE
---- Male ---- All SOC	15 (65.2%)	6 (75.0%)	-9.78% (-45.55%, 25.98%)>0.9999	0.87 (0.53, 1.43) 0.5831	
Gastrointestinal disorders	6 (26.1%)	2 (25.0%)	NE	NE	
Anal inflammation	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Diarrhoea	3 (13.0%)	2 (25.0%)	NE	NE	
Vomiting	3 (13.0%)	0	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	7 (30.4%)	3 (37.5%)	-7.07% (-45.52%, 31.39%)>0.9999	0.81 (0.27, 2.41) 0.7067	
Mucosal inflammation	1 (4.3%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Pyrexia	5 (21.7%)	3 (37.5%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE
NE	NE
0.62 (0.10, 3.84) 0.6119	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.73 (0.14, 3.93) 0.7132	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Infections and infestations	5 (21.7%)	3 (37.5%)	NE	NE	
Genital candidiasis	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Human herpesvirus 6 infection	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Pharyngitis	1 (4.3%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Investigations	3 (13.0%)	0	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	3 (13.0%)	0	NE	NE	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Arthralgia	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Musculoskeletal pain	0	1 (12.5%)	NE	NE	
---- Female ---- All SOC	17 (68.0%)	6 (75.0%)	-7.00% (-42.14%, 28.14%) >0.9999	0.91 (0.56, 1.47) 0.6904	
Blood and lymphatic system disorders	2 (8.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Neutropenia	0	1 (12.5%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.71 (0.12, 4.32) 0.7085	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders	11 (44.0%)	5 (62.5%)	-18.50% (-57.28%, 20.28%) 0.4384	0.70 (0.35, 1.41) 0.3226	
Abdominal pain	2 (8.0%)	3 (37.5%)	NE	NE	
Colitis	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Constipation	3 (12.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Odynophagia	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Toothache	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Vomiting	1 (4.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	3 (12.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Pyrexia	1 (4.0%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Infections and infestations	8 (32.0%)	2 (25.0%)	7.00% (-28.14%, 42.14%) >0.9999	1.28 (0.34, 4.84) 0.7159	
Cellulitis	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Influenza	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Lice infestation	0	1 (12.5%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.47 (0.09, 2.42) 0.3673	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
1.41 (0.23, 8.61) 0.7085	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
Blood and lymphatic system disorders	7 (14.0%)	3 (10.7%)	3.29% (-11.67%, 18.24%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	14 (28.0%)	12 (42.9%)	-14.86% (-37.01%, 7.30%) 0.2156
Abdominal pain	3 (6.0%)	6 (21.4%)	NE
Diarrhoea	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE
Vomiting	3 (6.0%)	5 (17.9%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.02 (0.79, 1.32) 0.8519	0.0972	0.87 (0.23, 3.37) 0.8446	0.1202
1.31 (0.37, 4.66) 0.6800	SM	1.36 (0.32, 5.72) 0.6780	SM
0.62 (0.32, 1.19) 0.1476	0.3684	0.46 (0.16, 1.29) 0.1392	0.3346
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	13 (26.0%)	7 (25.0%)	1.00% (-19.13%, 21.13%) >0.9999	1.04 (0.47, 2.30) 0.9229	SM
Pyrexia	7 (14.0%)	6 (21.4%)	-7.43% (-25.41%, 10.56%) 0.5280	0.65 (0.24, 1.75) 0.3982	
Infections and infestations	18 (36.0%)	10 (35.7%)	0.29% (-21.90%, 22.47%) >0.9999	1.02 (0.54, 1.92) 0.9624	0.2314
Oral candidiasis	3 (6.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Investigations	7 (14.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	9 (18.0%)	4 (14.3%)	3.71% (-13.06%, 20.49%) 0.7607	1.26 (0.43, 3.72) 0.6758	SM
Nervous system disorders	9 (18.0%)	0	NE	NE	NE
Headache	5 (10.0%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
1.05 (0.36, 3.05) 0.9227	SM
0.60 (0.18, 1.99) 0.4015	
0.94 (0.34, 2.62) 0.9080	0.2252
NE	
NE	NE
1.32 (0.37, 4.74) 0.6735	SM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	NE
NE	
NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (10.0%)	4 (14.3%)	NE	NE	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (14.0%)	5 (17.9%)	-3.86%(-21.00%, 13.28%) 0.7469	0.78 (0.27, 2.24) 0.6497	SM
Pruritus	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
---- Male ---- All SOC	28 (82.4%)	11 (64.7%)	17.65% (-8.43%, 43.73%) 0.1811	1.27 (0.87, 1.87) 0.2184	
Blood and lymphatic system disorders	6 (17.6%)	2 (11.8%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	2 (5.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	
Eye disorders	1 (2.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	
Vision blurred	1 (2.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
NE	NE
0.75 (0.21, 2.63) 0.6513	SM
NE	
2.55 (0.67, 9.62) 0.1683	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders	10 (29.4%)	6 (35.3%)	-5.88%(-33.28%, 21.52%)0.7532	0.83(0.36, 1.91)0.6660	
Abdominal pain	2 (5.9%)	3 (17.6%)	NE	NE	
Diarrhoea	2 (5.9%)	3 (17.6%)	NE	NE	
Vomiting	2 (5.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	9 (26.5%)	6 (35.3%)	-8.82%(-35.95%, 18.31%)0.5320	0.75(0.32, 1.76)0.5088	
Pyrexia	5 (14.7%)	5 (29.4%)	-14.71%(-39.42%, 10.01%)0.2700	0.50(0.17, 1.49)0.2145	
Infections and infestations	12 (35.3%)	4 (23.5%)	11.76%(-14.02%, 37.54%)0.5270	1.50(0.57, 3.96)0.4128	
Oral candidiasis	2 (5.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.76(0.22, 2.64)0.6699	
NE	
NE	
NE	
0.66(0.19, 2.31)0.5157	
0.41(0.10, 1.70)0.2201	
1.77(0.47, 6.66)0.3964	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
Metabolism and nutrition disorders	7 (20.6%)	3 (17.6%)	2.94% (-19.71%, 25.59%) >0.9999	1.17 (0.34, 3.95) 0.8045	
Hyperkalaemia	2 (5.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (8.8%)	2 (11.8%)	NE	NE	
Nervous system disorders	6 (17.6%)	0	NE	NE	
Headache	4 (11.8%)	0	NE	NE	
Psychiatric disorders	4 (11.8%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	1 (2.9%)	2 (11.8%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (14.7%)	3 (17.6%)	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (8.8%)	4 (23.5%)	NE	NE	
Pruritus	1 (2.9%)	3 (17.6%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
1.21 (0.27, 5.41) 0.8032	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
---- Female ---- All SOC	12 (75.0%)	10 (90.9%)	-15.91% (-43.09%, 11.27%) 0.6185	0.83 (0.59, 1.16) 0.2661	
Gastrointestinal disorders	4 (25.0%)	6 (54.5%)	-29.55% (-65.82%, 6.73%) 0.2238	0.46 (0.17, 1.25) 0.1284	
Abdominal pain	1 (6.3%)	3 (27.3%)	NE	NE	
Constipation	2 (12.5%)	0	NE	NE	
Vomiting	1 (6.3%)	3 (27.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	4 (25.0%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Mucosal inflammation	2 (12.5%)	0	NE	NE	
Pyrexia	2 (12.5%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Infections and infestations	6 (37.5%)	6 (54.5%)	-17.05% (-54.84%, 20.75%) 0.4517	0.69 (0.30, 1.58) 0.3771	
Clostridium difficile colitis	0	2 (18.2%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.30 (0.03, 3.13) 0.3146	
0.28 (0.05, 1.43) 0.1258	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
0.50(0.11, 2.38) 0.3838	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Investigations	4 (25.0%)	1 (9.1%)	NE
Alanine aminotransferase increased	2 (12.5%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	2 (12.5%)	1 (9.1%)	NE
Nervous system disorders	3 (18.8%)	0	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (25.0%)	1 (9.1%)	NE
Rash	2 (12.5%)	0	NE
Surgical and medical procedures	2 (12.5%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender and treatment-gender interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 02Jul2019 2:07:42

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae34nt.sas [Output: ph2_ae34nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.11.4

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, at least 10% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Geographic Region, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999
Blood and lymphatic system disorders	11 (11.2%)	4 (9.1%)	2.13% (-8.41%, 12.68%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	31 (31.6%)	19 (43.2%)	-11.55% (-28.84%, 5.74%) 0.1901
Abdominal pain	5 (5.1%)	9 (20.5%)	-15.35% (-28.04%, -2.66%) 0.0114
Diarrhoea	7 (7.1%)	5 (11.4%)	-4.22% (-14.89%, 6.45%) 0.5150
Vomiting	7 (7.1%)	6 (13.6%)	-6.49% (-17.84%, 4.86%) 0.2231

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.95 (0.77, 1.17) 0.6330	0.2134	1.01 (0.37, 2.77) 0.9878	0.2720
1.23 (0.42, 3.66) 0.7040	SM	1.26 (0.38, 4.21) 0.7026	SM
0.72 (0.45, 1.16) 0.1782	0.5550	0.60 (0.27, 1.34) 0.2099	0.6261
0.25 (0.09, 0.70) 0.0085		0.21 (0.07, 0.67) 0.0082	
0.63 (0.21, 1.87) 0.4043		0.60 (0.18, 2.01) 0.4070	
0.52 (0.19, 1.47) 0.2189		0.49 (0.15, 1.55) 0.2221	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	23 (23.5%)	11 (25.0%)	-1.53% (-16.83%, 13.77%) 0.8346	0.80 (0.43, 1.47) 0.4719	0.6173
Pyrexia	13 (13.3%)	10 (22.7%)	-9.46% (-23.55%, 4.62%) 0.2170	0.58 (0.28, 1.23) 0.1559	
Infections and infestations	31 (31.6%)	15 (34.1%)	-2.46% (-19.22%, 14.30%) 0.8468	1.00 (0.55, 1.84) 0.9920	0.2980
Investigations	12 (12.2%)	2 (4.5%)	7.70% (-1.24%, 16.64%) 0.2261	2.69 (0.63, 11.53) 0.1816	SM
Metabolism and nutrition disorders	14 (14.3%)	4 (9.1%)	5.19% (-5.77%, 16.16%) 0.5861	1.57 (0.55, 4.50) 0.4001	SM
Nervous system disorders	12 (12.2%)	0	NE	NE	NE

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.71 (0.29, 1.70) 0.4391	0.5556
0.52 (0.21, 1.30) 0.1614	
1.01 (0.42, 2.40) 0.9847	0.2840
2.93 (0.63, 13.69) 0.1717	SM
1.67 (0.52, 5.39) 0.3935	SM
NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999	1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (9.2%)	5 (11.4%)	-2.18% (-13.16%, 8.80%) 0.7629	0.81 (0.29, 2.27) 0.6863	SM
--- Europe --- All SOC	32 (60.4%)	24 (72.7%)	-12.35% (-32.46%, 7.76%) 0.3522	0.83 (0.61, 1.12) 0.2272	
Blood and lymphatic system disorders	6 (11.3%)	2 (6.1%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	14 (26.4%)	14 (42.4%)	-16.01% (-36.63%, 4.61%) 0.1574	0.62 (0.34, 1.13) 0.1216	
Abdominal pain	2 (3.8%)	6 (18.2%)	NE	NE	
Diarrhoea	4 (7.5%)	4 (12.1%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
0.79 (0.25, 2.51) 0.6875	SM
0.57 (0.22, 1.47) 0.2449	
NE	
0.49 (0.19, 1.22) 0.1262	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Relative Risk# (Fid. To Van.)		
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders (continued)					
Vomiting	5 (9.4%)	5 (15.2%)	-5.72% (-20.26%, 8.83%) 0.4972	0.62 (0.20, 1.99) 0.4238	
General disorders and administration site conditions	9 (17.0%)	6 (18.2%)	-1.20% (-17.79%, 15.39%) >0.9999	0.93 (0.37, 2.38) 0.8864	
Pyrexia	7 (13.2%)	5 (15.2%)	-1.94% (-17.20%, 13.31%) >0.9999	0.87 (0.30, 2.52) 0.8000	
Infections and infestations	14 (26.4%)	12 (36.4%)	-9.95% (-30.20%, 10.31%) 0.3453	0.73 (0.38, 1.37) 0.3253	
---- Rest of the world ---- All SOC	40 (88.9%)	9 (81.8%)	7.07% (-17.50%, 31.64%) 0.6137	1.09 (0.81, 1.46) 0.5845	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.58 (0.16, 2.19) 0.4250	
0.92 (0.29, 2.87) 0.8866	
0.85 (0.25, 2.94) 0.8004	
0.63 (0.25, 1.60) 0.3303	
1.78 (0.30, 10.67) 0.5292	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Blood and lymphatic system disorders	5 (11.1%)	2 (18.2%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	2 (4.4%)	2 (18.2%)	NE	NE	
Eye disorders	1 (2.2%)	2 (18.2%)	NE	NE	
Vision blurred	1 (2.2%)	2 (18.2%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	17 (37.8%)	5 (45.5%)	-7.68% (-40.33%, 24.98%) 0.7357	0.83 (0.39, 1.76) 0.6279	
Abdominal pain	3 (6.7%)	3 (27.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	14 (31.1%)	5 (45.5%)	-14.34% (-46.73%, 18.04%) 0.4808	0.68 (0.31, 1.49) 0.3406	
Pyrexia	6 (13.3%)	5 (45.5%)	-32.12% (-63.18%, -1.06%) 0.0294	0.29 (0.11, 0.79) 0.0149	
Infections and infestations	17 (37.8%)	3 (27.3%)	10.51% (-19.38%, 40.39%) 0.7284	1.39 (0.49, 3.90) 0.5373	
Oral candidiasis	2 (4.4%)	3 (27.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.73 (0.19, 2.76) 0.6410	
NE	
0.54 (0.14, 2.08) 0.3717	
0.18 (0.04, 0.80) 0.0238	
1.62 (0.38, 6.95) 0.5170	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Investigations	9 (20.0%)	1 (9.1%)	10.91% (-9.71%, 31.53%) 0.6670	2.20 (0.31, 15.59) 0.4300	
Metabolism and nutrition disorders	10 (22.2%)	3 (27.3%)	-5.05% (-34.04%, 23.94%) 0.7046	0.81 (0.27, 2.47) 0.7174	
Hyperkalaemia	2 (4.4%)	2 (18.2%)	NE	NE	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (6.7%)	2 (18.2%)	NE	NE	
Nervous system disorders	10 (22.2%)	0	NE	NE	
Headache	7 (15.6%)	0	NE	NE	
Psychiatric disorders	5 (11.1%)	0	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (13.3%)	1 (9.1%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
2.50 (0.28, 22.15) 0.4104	
0.76 (0.17, 3.42) 0.7226	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (15.6%)	4 (36.4%)	-20.81% (-51.14%, 9.53%) 0.1981
Pruritus	3 (6.7%)	2 (18.2%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.43 (0.15, 1.21) 0.1084		0.32 (0.07, 1.40) 0.1310	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566	0.89 (0.63, 1.26) 0.5052	SM
Gastrointestinal disorders	17 (35.4%)	7 (43.8%)	-8.33% (-36.15%, 19.49%) 0.5653	0.81 (0.41, 1.59) 0.5391	SM
Abdominal pain	2 (4.2%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Diarrhoea	5 (10.4%)	2 (12.5%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	10 (20.8%)	4 (25.0%)	-4.17% (-28.29%, 19.96%) 0.7356	0.83 (0.30, 2.29) 0.7240	SM
Pyrexia	6 (12.5%)	4 (25.0%)	-12.50% (-35.69%, 10.69%) 0.2517	0.50 (0.16, 1.55) 0.2299	
Infections and infestations	13 (27.1%)	5 (31.3%)	-4.17% (-30.13%, 21.79%) 0.7563	0.87 (0.37, 2.05) 0.7450	SM

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
0.67 (0.19, 2.40) 0.5350	SM
0.71 (0.22, 2.23) 0.5519	SM
NE	
NE	
0.79 (0.21, 2.98) 0.7273	SM
0.43 (0.10, 1.77) 0.2417	
0.82 (0.24, 2.81) 0.7484	SM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Odds Ratio# (Fid. To Van.)			
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*		
_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Investigations	5 (10.4%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	5 (10.4%)	0	NE
---- Europe ---- All SOC	18 (60.0%)	11 (73.3%)	-13.33% (-41.76%, 15.09%) 0.5138
Blood and lymphatic system disorders	3 (10.0%)	1 (6.7%)	NE
Anaemia	3 (10.0%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	9 (30.0%)	6 (40.0%)	-10.00% (-39.72%, 19.72%) 0.5222
Abdominal pain	0	3 (20.0%)	NE
Diarrhoea	3 (10.0%)	2 (13.3%)	NE
Vomiting	3 (10.0%)	1 (6.7%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE	NE	NE
NE	NE	NE	NE
0.82 (0.54, 1.25) 0.3519		0.55 (0.14, 2.12) 0.3815	
NE		NE	
NE		NE	
0.75 (0.33, 1.71) 0.4951		0.64 (0.18, 2.35) 0.5037	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	4 (13.3%)	3 (20.0%)	NE	NE	
Pyrexia	4 (13.3%)	3 (20.0%)	NE	NE	
Infections and infestations	9 (30.0%)	5 (33.3%)	-3.33%(-32.28%, 25.62%)>0.9999	0.90 (0.37, 2.21) 0.8186	
---- Rest of the world ---- All SOC	14 (77.8%)	1 (100.0%)	NE	NE	
Cardiac disorders	2 (11.1%)	0	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	8 (44.4%)	1 (100.0%)	NE	NE	
Abdominal pain	2 (11.1%)	0	NE	NE	
Colitis	0	1 (100.0%)	NE	NE	
Constipation	2 (11.1%)	0	NE	NE	
Diarrhoea	2 (11.1%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
NE	
0.86 (0.23, 3.23) 0.8200	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
General disorders and administration site conditions	6 (33.3%)	1 (100.0%)	NE
Pyrexia	2 (11.1%)	1 (100.0%)	NE
Infections and infestations	4 (22.2%)	0	NE
Sepsis	2 (11.1%)	0	NE
Injury, poisoning and procedural complications	2 (11.1%)	0	NE
Investigations	3 (16.7%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	3 (16.7%)	0	NE
Nervous system disorders	2 (11.1%)	0	NE
Headache	2 (11.1%)	0	NE
Psychiatric disorders	2 (11.1%)	0	NE
Renal and urinary disorders	2 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
Blood and lymphatic system disorders	7 (14.0%)	3 (10.7%)	3.29% (-11.67%, 18.24%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	14 (28.0%)	12 (42.9%)	-14.86% (-37.01%, 7.30%) 0.2156
Abdominal pain	3 (6.0%)	6 (21.4%)	NE
Diarrhoea	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE
Vomiting	3 (6.0%)	5 (17.9%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.01 (0.77, 1.32) 0.9583	0.1953	1.97 (0.47, 8.22) 0.3513	0.1016
1.31 (0.37, 4.66) 0.6800	SM	1.36 (0.32, 5.72) 0.6780	SM
0.64 (0.33, 1.23) 0.1810	0.4271	0.51 (0.19, 1.40) 0.1921	0.4553
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	13 (26.0%)	7 (25.0%)	1.00% (-19.13%, 21.13%) >0.9999	1.04 (0.47, 2.30) 0.9229	SM
Pyrexia	7 (14.0%)	6 (21.4%)	-7.43% (-25.41%, 10.56%) 0.5280	0.65 (0.24, 1.75) 0.3982	
Infections and infestations	18 (36.0%)	10 (35.7%)	0.29% (-21.90%, 22.47%) >0.9999	0.95 (0.47, 1.92) 0.8801	0.1424
Oral candidiasis	3 (6.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Investigations	7 (14.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	9 (18.0%)	4 (14.3%)	3.71% (-13.06%, 20.49%) 0.7607	1.26 (0.43, 3.72) 0.6758	SM
Nervous system disorders	9 (18.0%)	0	NE	NE	NE
Headache	5 (10.0%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.05 (0.36, 3.05) 0.9227	SM
0.60 (0.18, 1.99) 0.4015	
0.97 (0.35, 2.74) 0.9579	0.1290
NE	
NE	NE
1.32 (0.37, 4.74) 0.6735	SM

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE
NE	
NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (10.0%)	4 (14.3%)	NE	NE	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (14.0%)	5 (17.9%)	-3.86% (-21.00%, 13.28%) 0.7469	0.78 (0.27, 2.24) 0.6497	SM
Pruritus	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
---- Europe ---- All SOC	14 (60.9%)	13 (72.2%)	-11.35% (-40.09%, 17.39%) 0.5203	0.84 (0.55, 1.30) 0.4413	
Blood and lymphatic system disorders	3 (13.0%)	1 (5.6%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	5 (21.7%)	8 (44.4%)	-22.71% (-51.19%, 5.77%) 0.1790	0.49 (0.19, 1.24) 0.1325	
Abdominal pain	2 (8.7%)	3 (16.7%)	NE	NE	
Diarrhoea	1 (4.3%)	2 (11.1%)	NE	NE	
Vomiting	2 (8.7%)	4 (22.2%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
NE	NE
0.75 (0.21, 2.63) 0.6513	SM
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.60 (0.16, 2.26) 0.4486	
NE	
0.35 (0.09, 1.35) 0.1270	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	5 (21.7%)	3 (16.7%)	NE	NE	
Pyrexia	3 (13.0%)	2 (11.1%)	NE	NE	
Infections and infestations	5 (21.7%)	7 (38.9%)	-17.15%(-45.28%, 10.98%) 0.3069	0.56 (0.21, 1.47) 0.2389	
Clostridium difficile colitis	0	2 (11.1%)	NE	NE	
Renal and urinary disorders	0	2 (11.1%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (4.3%)	3 (16.7%)	NE	NE	
Surgical and medical procedures	3 (13.0%)	1 (5.6%)	NE	NE	
---- Rest of the world ---- All SOC	26 (96.3%)	8 (80.0%)	16.30% (-9.50%, 42.09%) 0.1718	1.20 (0.88, 1.66) 0.2541	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.44 (0.11, 1.72) 0.2360	
NE	
NE	
NE	
NE	
6.50 (0.52, 81.42) 0.1467	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Blood and lymphatic system disorders	4 (14.8%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	2 (7.4%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Eye disorders	1 (3.7%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Vision blurred	1 (3.7%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	9 (33.3%)	4 (40.0%)	-6.67% (-41.85%, 28.52%) 0.7158	0.83 (0.33, 2.11) 0.7001	
Abdominal pain	1 (3.7%)	3 (30.0%)	NE	NE	
Diarrhoea	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Food poisoning	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Stomatitis	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Vomiting	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	8 (29.6%)	4 (40.0%)	-10.37% (-45.28%, 24.54%) 0.6964	0.74 (0.28, 1.93) 0.5384	
Mucosal inflammation	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Pyrexia	4 (14.8%)	4 (40.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
NE	
0.75 (0.17, 3.35) 0.7064	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.63 (0.14, 2.86) 0.5511	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
Infections and infestations	13 (48.1%)	3 (30.0%)	18.15% (-15.94%, 52.23%) 0.4613	1.60 (0.58, 4.47) 0.3654	
Cytomegalovirus infection	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Oral candidiasis	2 (7.4%)	3 (30.0%)	NE	NE	
Injury, poisoning and procedural complications	2 (7.4%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Stress fracture	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Investigations	6 (22.2%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Hepatic enzyme increased	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	7 (25.9%)	3 (30.0%)	-4.07% (-36.94%, 28.79%) >0.9999	0.86 (0.28, 2.71) 0.8021	
Decreased appetite	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Dehydration	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Fluid overload	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Hypercalcaemia	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Hyperkalaemia	2 (7.4%)	2 (20.0%)	NE	NE	
Hypoalbuminaemia	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
2.17 (0.46, 10.20) 0.3279	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.82 (0.16, 4.06) 0.8044	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _		
	Received Treatment	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)
Metabolism and nutrition disorders (continued)		
Hypomagnesaemia	1 (3.7%)	1 (10.0%)
Hyponatraemia	0	1 (10.0%)
Vitamin D deficiency	0	1 (10.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (7.4%)	2 (20.0%)
Bone pain	1 (3.7%)	1 (10.0%)
Pain in extremity	0	1 (10.0%)
Nervous system disorders	8 (29.6%)	0
Headache	5 (18.5%)	0
Psychiatric disorders	3 (11.1%)	0
Renal and urinary disorders	2 (7.4%)	1 (10.0%)
Dysuria	0	1 (10.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (14.8%)	1 (10.0%)
Rhinitis allergic	0	1 (10.0%)

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _				
	Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	
NE	NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (22.2%)	4 (40.0%)	-17.78% (-51.95%, 16.40%) 0.4073
Drug eruption	0	1 (10.0%)	NE
Pruritus	2 (7.4%)	2 (20.0%)	NE
Rash	3 (11.1%)	0	NE
Rash maculo-papular	0	1 (10.0%)	NE
Urticaria	2 (7.4%)	1 (10.0%)	NE
Vascular disorders	3 (11.1%)	1 (10.0%)	NE
Hypotension	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.56 (0.20, 1.57) 0.2663		0.43 (0.09, 2.03) 0.2861	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, region and treatment-region interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 02Jul2019 3:34:23

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae35nt.sas [Output: ph2_ae35nta.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.11.5

Source: ADAE

Treatment-Emergent Adverse Events, at least 10% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Drug Formulation, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	72 (73.5%)	33 (75.0%)	-1.53% (-17.03%, 13.96%) >0.9999	1.00 (0.81, 1.23) 0.9976	0.5346
Blood and lymphatic system disorders	11 (11.2%)	4 (9.1%)	2.13% (-8.41%, 12.68%) >0.9999	1.23 (0.42, 3.66) 0.7040	SM
Gastrointestinal disorders	31 (31.6%)	19 (43.2%)	-11.55% (-28.84%, 5.74%) 0.1901	0.70 (0.45, 1.09) 0.1152	0.1204
Abdominal pain	5 (5.1%)	9 (20.5%)	-15.35% (-28.04%, -2.66%) 0.0114	0.25 (0.09, 0.70) 0.0085	
Diarrhoea	7 (7.1%)	5 (11.4%)	-4.22% (-14.89%, 6.45%) 0.5150	0.63 (0.21, 1.87) 0.4043	
Vomiting	7 (7.1%)	6 (13.6%)	-6.49% (-17.84%, 4.86%) 0.2231	0.52 (0.19, 1.47) 0.2189	
General disorders and administration site conditions	23 (23.5%)	11 (25.0%)	-1.53% (-16.83%, 13.77%) 0.8346	0.90 (0.47, 1.73) 0.7508	0.6988
Pyrexia	13 (13.3%)	10 (22.7%)	-9.46% (-23.55%, 4.62%) 0.2170	0.58 (0.28, 1.23) 0.1559	
Infections and infestations	31 (31.6%)	15 (34.1%)	-2.46% (-19.22%, 14.30%) 0.8468	1.05 (0.56, 1.99) 0.8699	0.4401

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
Investigations	12 (12.2%)	2 (4.5%)	7.70% (-1.24%, 16.64%) 0.2261	2.69 (0.63, 11.53) 0.1816	SM
Metabolism and nutrition disorders	14 (14.3%)	4 (9.1%)	5.19% (-5.77%, 16.16%) 0.5861	1.57 (0.55, 4.50) 0.4001	SM

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
1.06 (0.42, 2.70) 0.8979	0.5437
1.26 (0.38, 4.21) 0.7026	SM
0.47 (0.20, 1.07) 0.0732	0.0759
0.21 (0.07, 0.67) 0.0082	
0.60 (0.18, 2.01) 0.4070	
0.49 (0.15, 1.55) 0.2221	
0.87 (0.36, 2.09) 0.7500	0.6992
0.52 (0.21, 1.30) 0.1614	
1.05 (0.44, 2.50) 0.9145	0.4200
2.93 (0.63, 13.69) 0.1717	SM
1.67 (0.52, 5.39) 0.3935	SM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
Nervous system disorders	12 (12.2%)	0	NE	NE	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (9.2%)	4 (9.1%)	0.09% (-10.15%, 10.33%) >0.9999	1.01 (0.33, 3.10) 0.9859	SM
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (9.2%)	5 (11.4%)	-2.18% (-13.16%, 8.80%) 0.7629	0.81 (0.29, 2.27) 0.6863	SM
---- Tablets/Capsules -- -- All SOC	26 (83.9%)	11 (78.6%)	5.30% (-19.79%, 30.39%) 0.6892	1.07 (0.78, 1.46) 0.6838	
Eye disorders	2 (6.5%)	2 (14.3%)	NE	NE	
Vision blurred	1 (3.2%)	2 (14.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
NE	NE
1.01 (0.29, 3.48) 0.9859	SM
0.79 (0.25, 2.51) 0.6875	SM
1.42 (0.29, 6.99) 0.6678	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders	11 (35.5%)	10 (71.4%)	-35.94% (-64.99%, -6.90%) 0.0509	0.50 (0.28, 0.89) 0.0178	
Abdominal pain	2 (6.5%)	5 (35.7%)	NE	NE	
Diarrhoea	4 (12.9%)	2 (14.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	7 (22.6%)	4 (28.6%)	-5.99% (-33.86%, 21.88%) 0.7171	0.79 (0.28, 2.27) 0.6617	
Pyrexia	6 (19.4%)	3 (21.4%)	NE	NE	
Infections and infestations	9 (29.0%)	3 (21.4%)	7.60% (-19.18%, 34.39%) 0.7254	1.35 (0.43, 4.25) 0.6029	
Metabolism and nutrition disorders	5 (16.1%)	1 (7.1%)	NE	NE	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (6.5%)	2 (14.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
0.22 (0.06, 0.87) 0.0307	
NE	
NE	
0.73 (0.17, 3.06) 0.6657	
NE	
1.50 (0.34, 6.68) 0.5947	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
Nervous system disorders	8 (25.8%)	0	NE	NE	
Headache	5 (16.1%)	0	NE	NE	
Renal and urinary disorders	3 (9.7%)	2 (14.3%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (12.9%)	3 (21.4%)	NE	NE	
---- Oral Liquid/Suspension ---- All SOC	46 (68.7%)	22 (73.3%)	-4.68% (-24.01%, 14.66%) 0.8110	0.94 (0.71, 1.23) 0.6320	
Blood and lymphatic system disorders	8 (11.9%)	3 (10.0%)	1.94% (-11.31%, 15.19%) >0.9999	1.19 (0.34, 4.19) 0.7818	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
0.80 (0.31, 2.08) 0.6423	
1.22 (0.30, 4.96) 0.7809	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders	20 (29.9%)	9 (30.0%)	-0.15% (-19.87%, 19.57%) >0.9999	1.00 (0.52, 1.92) 0.9882	
Abdominal pain	3 (4.5%)	4 (13.3%)	NE	NE	
Diarrhoea	3 (4.5%)	3 (10.0%)	NE	NE	
Vomiting	5 (7.5%)	6 (20.0%)	-12.54% (-28.17%, 3.10%) 0.0894	0.37 (0.12, 1.13) 0.0806	
General disorders and administration site conditions	16 (23.9%)	7 (23.3%)	0.55% (-17.71%, 18.80%) >0.9999	1.02 (0.47, 2.23) 0.9534	
Pyrexia	7 (10.4%)	7 (23.3%)	-12.89% (-29.70%, 3.93%) 0.1208	0.45 (0.17, 1.16) 0.0992	
Infections and infestations	22 (32.8%)	12 (40.0%)	-7.16% (-27.99%, 13.66%) 0.5000	0.82 (0.47, 1.43) 0.4868	
Oral candidiasis	3 (4.5%)	3 (10.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
0.99 (0.39, 2.54) 0.9882	
NE	
NE	
0.32 (0.09, 1.16) 0.0825	
1.03 (0.37, 2.85) 0.9533	
0.38 (0.12, 1.21) 0.1030	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.73 (0.30, 1.79) 0.4950	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Investigations	9 (13.4%)	1 (3.3%)	10.10% (-0.29%, 20.49%) 0.1668
Metabolism and nutrition disorders	9 (13.4%)	3 (10.0%)	3.43% (-10.05%, 16.92%) 0.7493
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (9.0%)	4 (13.3%)	-4.38% (-18.33%, 9.58%) 0.4937

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
4.03 (0.53, 30.40) 0.1764		4.50 (0.54, 37.25) 0.1631	
1.34 (0.39, 4.61) 0.6392		1.40 (0.35, 5.57) 0.6362	
0.67 (0.20, 2.21) 0.5120		0.64 (0.17, 2.46) 0.5148	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	32 (66.7%)	12 (75.0%)	-8.33% (-33.39%, 16.73%) 0.7566	0.91 (0.66, 1.27) 0.5815	0.7582
Gastrointestinal disorders	17 (35.4%)	7 (43.8%)	-8.33% (-36.15%, 19.49%) 0.5653	0.93 (0.45, 1.96) 0.8572	0.3174
Abdominal pain	2 (4.2%)	3 (18.8%)	NE	NE	
Diarrhoea	5 (10.4%)	2 (12.5%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	10 (20.8%)	4 (25.0%)	-4.17% (-28.29%, 19.96%) 0.7356	0.83 (0.30, 2.29) 0.7240	SM
Pyrexia	6 (12.5%)	4 (25.0%)	-12.50% (-35.69%, 10.69%) 0.2517	0.50 (0.16, 1.55) 0.2299	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
0.73 (0.17, 3.13) 0.6677	0.8967
0.59 (0.13, 2.54) 0.4750	0.2093
NE	
NE	
0.79 (0.21, 2.98) 0.7273	SM
0.43 (0.10, 1.77) 0.2417	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Non-severe –			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	13 (27.1%)	5 (31.3%)	-4.17% (-30.13%, 21.79%) 0.7563
Investigations	5 (10.4%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	5 (10.4%)	0	NE
---- Tablets/Capsules ---- All SOC	12 (80.0%)	5 (83.3%)	-3.33% (-39.37%, 32.71%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	8 (53.3%)	5 (83.3%)	-30.00% (-69.07%, 9.07%) 0.3359
Abdominal pain	1 (6.7%)	2 (33.3%)	NE
Colitis	0	1 (16.7%)	NE
Constipation	3 (20.0%)	1 (16.7%)	NE
Diarrhoea	3 (20.0%)	1 (16.7%)	NE

– Disease Severity : Non-severe –			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
0.87 (0.37, 2.05) 0.7450	SM	0.82 (0.24, 2.81) 0.7484	SM
NE	NE	NE	NE
NE	NE	NE	NE
0.96 (0.62, 1.49) 0.8551		0.80 (0.07, 9.67) 0.8607	
0.64 (0.35, 1.16) 0.1405		0.23 (0.02, 2.46) 0.2231	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Gastrointestinal disorders (continued)			
Odynophagia	0	1 (16.7%)	NE
Toothache	0	1 (16.7%)	NE
General disorders and administration site conditions	3 (20.0%)	1 (16.7%)	NE
Pyrexia	3 (20.0%)	1 (16.7%)	NE
Infections and infestations	4 (26.7%)	1 (16.7%)	NE
Cellulitis	0	1 (16.7%)	NE
Lice infestation	0	1 (16.7%)	NE
Investigations	2 (13.3%)	0	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (16.7%)	NE
Arthralgia	0	1 (16.7%)	NE
Musculoskeletal pain	0	1 (16.7%)	NE
Nervous system disorders	2 (13.3%)	0	NE
Headache	2 (13.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Non-severe –					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (13.3%)	0	NE	NE	
---- Oral Liquid/Suspension ---- All SOC	20 (60.6%)	7 (70.0%)	-9.39% (- 42.33%, 23.54%) 0.7190	0.87 (0.53, 1.41) 0.5645	
Blood and lymphatic system disorders	4 (12.1%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Neutropenia	1 (3.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	9 (27.3%)	2 (20.0%)	7.27% (-21.81%, 36.35%) >0.9999	1.36 (0.35, 5.31) 0.6547	
Abdominal pain	1 (3.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Anal inflammation	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Diarrhoea	2 (6.1%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Vomiting	3 (9.1%)	1 (10.0%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
0.66 (0.14, 3.02) 0.5917	
NE	
NE	
1.50 (0.27, 8.45) 0.6457	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	7 (21.2%)	3 (30.0%)	-8.79% (-40.43%, 22.85%) 0.6741	0.71 (0.22, 2.24) 0.5556	
Mucosal inflammation	1 (3.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Pyrexia	3 (9.1%)	3 (30.0%)	NE	NE	
Infections and infestations	9 (27.3%)	4 (40.0%)	-12.73% (-46.68%, 21.23%) 0.4582	0.68 (0.27, 1.75) 0.4253	
Genital candidiasis	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Human herpesvirus 6 infection	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Influenza	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Pharyngitis	1 (3.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	4 (12.1%)	0	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
0.63 (0.13, 3.08) 0.5664	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
0.56 (0.13, 2.47) 0.4458	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	40 (80.0%)	21 (75.0%)	5.00% (-14.50%, 24.50%) 0.7756
Blood and lymphatic system disorders	7 (14.0%)	3 (10.7%)	3.29% (-11.67%, 18.24%) >0.9999
Gastrointestinal disorders	14 (28.0%)	12 (42.9%)	-14.86% (-37.01%, 7.30%) 0.2156
Abdominal pain	3 (6.0%)	6 (21.4%)	NE
Diarrhoea	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE
Vomiting	3 (6.0%)	5 (17.9%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
1.09 (0.83, 1.43) 0.5298	0.6257	1.59 (0.45, 5.64) 0.4728	0.5525
1.31 (0.37, 4.66) 0.6800	SM	1.36 (0.32, 5.72) 0.6780	SM
0.65 (0.35, 1.21) 0.1762	SM	0.52 (0.20, 1.37) 0.1846	SM
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	13 (26.0%)	7 (25.0%)	1.00% (-19.13%, 21.13%) >0.9999	1.04 (0.47, 2.30) 0.9229	SM
Pyrexia	7 (14.0%)	6 (21.4%)	-7.43% (-25.41%, 10.56%) 0.5280	0.65 (0.24, 1.75) 0.3982	
Infections and infestations	18 (36.0%)	10 (35.7%)	0.29% (-21.90%, 22.47%) >0.9999	1.01 (0.54, 1.87) 0.9799	SM
Oral candidiasis	3 (6.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
Investigations	7 (14.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	9 (18.0%)	4 (14.3%)	3.71% (-13.06%, 20.49%) 0.7607	1.26 (0.43, 3.72) 0.6758	SM
Nervous system disorders	9 (18.0%)	0	NE	NE	NE
Headache	5 (10.0%)	0	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
1.05 (0.36, 3.05) 0.9227	SM
0.60 (0.18, 1.99) 0.4015	
1.01 (0.39, 2.66) 0.9799	SM
NE	
NE	NE
1.32 (0.37, 4.74) 0.6735	SM
NE	NE
NE	

<u> Disease Severity : Severe and/or recurrent </u>					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (10.0%)	4 (14.3%)	NE	NE	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (14.0%)	5 (17.9%)	-3.86%(-21.00%, 13.28%) 0.7469	0.78 (0.27, 2.24) 0.6497	SM
Pruritus	2 (4.0%)	3 (10.7%)	NE	NE	
---- Tablets/Capsules -- -- All SOC	14 (87.5%)	6 (75.0%)	12.50% (-21.60%, 46.60%) 0.5784	1.17 (0.75, 1.81) 0.4931	
Blood and lymphatic system disorders	3 (18.8%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Anaemia	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	2 (12.5%)	0	NE	NE	
Thrombocytopenia	0	1 (12.5%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	NE
NE	NE
0.75 (0.21, 2.63) 0.6513	SM
NE	
2.33 (0.26, 20.66) 0.4464	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Eye disorders	2 (12.5%)	2 (25.0%)	NE
Vision blurred	1 (6.3%)	2 (25.0%)	NE
Gastrointestinal disorders	3 (18.8%)	5 (62.5%)	NE
Abdominal pain	1 (6.3%)	3 (37.5%)	NE
Diarrhoea	1 (6.3%)	1 (12.5%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (12.5%)	NE
Small intestinal obstruction	0	1 (12.5%)	NE
General disorders and administration site conditions	4 (25.0%)	3 (37.5%)	NE
Asthenia	0	1 (12.5%)	NE
Mucosal inflammation	2 (12.5%)	1 (12.5%)	NE
Pyrexia	3 (18.8%)	2 (25.0%)	NE
Infections and infestations	5 (31.3%)	2 (25.0%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (12.5%)	NE
Herpes zoster	0	1 (12.5%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (12.5%)	NE
Sinusitis	0	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Injury, poisoning and procedural complications	2 (12.5%)	0	NE
Investigations	1 (6.3%)	1 (12.5%)	NE
Hepatic enzyme increased	0	1 (12.5%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	4 (25.0%)	1 (12.5%)	NE
Dehydration	0	1 (12.5%)	NE
Hypoalbuminaemia	1 (6.3%)	1 (12.5%)	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (12.5%)	1 (12.5%)	NE
Bone pain	0	1 (12.5%)	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (12.5%)	NE
Malignant ascites	0	1 (12.5%)	NE
Nervous system disorders	6 (37.5%)	0	NE
Headache	3 (18.8%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Psychiatric disorders	1 (6.3%)	1 (12.5%)	NE
Insomnia	0	1 (12.5%)	NE
Renal and urinary disorders	2 (12.5%)	2 (25.0%)	NE
Dysuria	0	1 (12.5%)	NE
Haematuria	0	1 (12.5%)	NE
Renal failure acute	2 (12.5%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (12.5%)	3 (37.5%)	NE
Hypoxia	0	1 (12.5%)	NE
Oropharyngeal pain	1 (6.3%)	1 (12.5%)	NE
Pleural effusion	0	1 (12.5%)	NE
Rhinitis allergic	0	1 (12.5%)	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (18.8%)	1 (12.5%)	NE
Pruritus	1 (6.3%)	1 (12.5%)	NE
Rash	2 (12.5%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
Surgical and medical procedures	2 (12.5%)	1 (12.5%)	NE	NE	
Bone marrow transplant	0	1 (12.5%)	NE	NE	
Sinus operation	0	1 (12.5%)	NE	NE	
---- Oral Liquid/Suspension ---- All SOC	26 (76.5%)	15 (75.0%)	1.47% (-22.27%, 25.21%) >0.9999	1.02 (0.74, 1.40) 0.9036	
Blood and lymphatic system disorders	4 (11.8%)	2 (10.0%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	1 (2.9%)	2 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	11 (32.4%)	7 (35.0%)	-2.65% (-28.81%, 23.51%) >0.9999	0.92 (0.43, 2.00) 0.8413	
Abdominal pain	2 (5.9%)	3 (15.0%)	NE	NE	
Diarrhoea	1 (2.9%)	2 (10.0%)	NE	NE	
Vomiting	2 (5.9%)	5 (25.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
1.08 (0.30, 3.92) 0.9029	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
0.89 (0.28, 2.85) 0.8421	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	9 (26.5%)	4 (20.0%)	6.47% (-16.49%, 29.43%) 0.7460	1.32 (0.47, 3.75) 0.5974	
Pyrexia	4 (11.8%)	4 (20.0%)	NE	NE	
Infections and infestations	13 (38.2%)	8 (40.0%)	-1.76% (-28.74%, 25.21%) >0.9999	0.96 (0.48, 1.90) 0.8974	
Clostridium difficile colitis	0	2 (10.0%)	NE	NE	
Oral candidiasis	3 (8.8%)	3 (15.0%)	NE	NE	
Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.9%)	2 (10.0%)	NE	NE	
Investigations	6 (17.6%)	1 (5.0%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	5 (14.7%)	3 (15.0%)	NE	NE	
Hyperkalaemia	1 (2.9%)	2 (10.0%)	NE	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (11.8%)	4 (20.0%)	NE	NE	
Pruritus	1 (2.9%)	2 (10.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Formulation Interaction p-value*
1.44 (0.38, 5.47) 0.5923	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Formulation Interaction p-value*
NE	
0.93 (0.30, 2.88) 0.8978	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, formulation and treatment-formulation interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference. In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 13Dec2019 15:50:12

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwere unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae31nt.sas [Output: ph2_ae31ntb.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.12.1**Source:** ADAE

**Severe Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm**

**Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Disease Severity
Safety Analysis Set**

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999	0.99 (0.44, 2.25) 0.9807	0.9807
General disorders and administration site conditions	1 (1.0%)	3 (6.8%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	6 (6.1%)	1 (2.3%)	NE	NE	NE
---- Non-severe --- - All SOC	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999	1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	
Gastrointestinal disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Abdominal pain	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Vomiting	0	1 (6.3%)	NE	NE	

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.99 (0.37, 2.64) 0.9813	0.9813
NE	NE
NE	NE
1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Severity Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Mucosal inflammation	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	4 (8.3%)	0	NE	NE	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Arthralgia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
---- Severe and/or recurrent ---- All SOC	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999	0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	
General disorders and administration site conditions	1 (2.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	
Immune system disorders	3 (6.0%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	
NE	
NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity and treatment-severity interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 09Oct2019 15:06:55

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae32nt.sas [Output: ph2_ae32ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.12.2

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Age group, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999	1.03 (0.45, 2.32) 0.9503	SM
General disorders and administration site conditions	1 (1.0%)	3 (6.8%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	6 (6.1%)	1 (2.3%)	NE	NE	NE
---- < 2 years ---- All SOC	5 (25.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Anaemia	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Neutropenia	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Congenital, familial and genetic disorders	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Mitochondrial encephalomyopathy	1 (5.0%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.03 (0.39, 2.72) 0.9502	SM
NE	NE
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	2 (10.0%)	0	NE
Klebsiella bacteraemia	1 (5.0%)	0	NE
Respiratory tract infection	1 (5.0%)	0	NE
Sepsis	1 (5.0%)	0	NE
Investigations	1 (5.0%)	0	NE
Liver function test abnormal	1 (5.0%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0%)	0	NE
Acidosis	1 (5.0%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (10.0%)	0	NE
Acute myeloid leukaemia	1 (5.0%)	0	NE
Leukaemia	1 (5.0%)	0	NE
Renal and urinary disorders	0	1 (10.0%)	NE
Renal failure	0	1 (10.0%)	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (10.0%)	NE
Respiratory failure	0	1 (10.0%)	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	7 (21.9%)	3 (18.8%)	3.13% (-20.77%, 27.02%) >0.9999	1.17 (0.35, 3.92) 0.8032	
Blood and lymphatic system disorders	2 (6.3%)	1 (6.3%)	NE	NE	
Anaemia	2 (6.3%)	0	NE	NE	
Febrile neutropenia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	1 (3.1%)	1 (6.3%)	NE	NE	
Abdominal pain	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Vomiting	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	1 (3.1%)	1 (6.3%)	NE	NE	
Mucosal inflammation	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Immune system disorders	2 (6.3%)	0	NE	NE	
Infections and infestations	2 (6.3%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.21 (0.27, 5.49) 0.8017	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Investigations	2 (6.3%)	0	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	1 (3.8%)	2 (20.0%)	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (10.0%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (10.0%)	NE
Small intestinal obstruction	0	1 (10.0%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (10.0%)	NE
Asthenia	0	1 (10.0%)	NE
Infections and infestations	0	1 (10.0%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (10.0%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (10.0%)	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (10.0%)	NE
Arthralgia	0	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	3 (15.0%)	1 (12.5%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (12.5%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (12.5%)	NE
Immune system disorders	1 (5.0%)	0	NE
Engraftment syndrome	1 (5.0%)	0	NE
Infections and infestations	2 (10.0%)	0	NE
Herpes simplex meningoencephalitis	1 (5.0%)	0	NE
Sepsis	1 (5.0%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (12.5%)	NE
Dehydration	0	1 (12.5%)	NE
Nervous system disorders	1 (5.0%)	0	NE
Amnesia	1 (5.0%)	0	NE
Headache	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Psychiatric disorders	1 (5.0%)	0	NE
Abnormal behaviour	1 (5.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.0%)	0	NE
Respiratory distress	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999	1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM
Gastrointestinal disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Abdominal pain	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Vomiting	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Mucosal inflammation	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	4 (8.3%)	0	NE	NE	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Arthralgia	0	1 (6.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE	NE
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- < 2 years ---- All SOC	5 (38.5%)	0	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (7.7%)	0	NE
Anaemia	1 (7.7%)	0	NE
Neutropenia	1 (7.7%)	0	NE
Congenital, familial and genetic disorders	1 (7.7%)	0	NE
Mitochondrial encephalomyopathy	1 (7.7%)	0	NE
Infections and infestations	2 (15.4%)	0	NE
Klebsiella bacteraemia	1 (7.7%)	0	NE
Respiratory tract infection	1 (7.7%)	0	NE
Sepsis	1 (7.7%)	0	NE
Investigations	1 (7.7%)	0	NE
Liver function test abnormal	1 (7.7%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (7.7%)	0	NE
Acidosis	1 (7.7%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (15.4%)	0	NE
Acute myeloid leukaemia	1 (7.7%)	0	NE
Leukaemia	1 (7.7%)	0	NE
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	2 (16.7%)	2 (33.3%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (8.3%)	0	NE
Anaemia	1 (8.3%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (16.7%)	NE
Abdominal pain	0	1 (16.7%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (16.7%)	NE
Vomiting	0	1 (16.7%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (16.7%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (16.7%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	1 (8.3%)	0	NE
Device related infection	1 (8.3%)	0	NE
Upper respiratory tract infection	1 (8.3%)	0	NE
Investigations	1 (8.3%)	0	NE
White blood cell count decreased	1 (8.3%)	0	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	1 (7.7%)	1 (50.0%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (7.7%)	0	NE
Dehydration	1 (7.7%)	0	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (50.0%)	NE
Arthralgia	0	1 (50.0%)	NE
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	1 (10.0%)	0	NE
Sepsis	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999	0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM
General disorders and administration site conditions	1 (2.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Immune system disorders	3 (6.0%)	0	NE	NE	NE
---- < 2 years ---- All SOC	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Renal and urinary disorders	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Renal failure	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Respiratory failure	0	1 (16.7%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE	NE
NE	NE
NE	
NE	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	5 (25.0%)	1 (10.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.0%)	1 (10.0%)	NE
Anaemia	1 (5.0%)	0	NE
Febrile neutropenia	0	1 (10.0%)	NE
Gastrointestinal disorders	1 (5.0%)	0	NE
Small intestinal obstruction	1 (5.0%)	0	NE
General disorders and administration site conditions	1 (5.0%)	0	NE
Pain	1 (5.0%)	0	NE
Immune system disorders	2 (10.0%)	0	NE
Anaphylactic reaction	1 (5.0%)	0	NE
Food allergy	1 (5.0%)	0	NE
Infections and infestations	1 (5.0%)	0	NE
Staphylococcal bacteraemia	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Investigations	1 (5.0%)	0	NE
Liver function test abnormal	1 (5.0%)	0	NE
Viral test positive	1 (5.0%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0%)	0	NE
Dehydration	1 (5.0%)	0	NE
Psychiatric disorders	1 (5.0%)	0	NE
Anxiety	1 (5.0%)	0	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	0	1 (12.5%)	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (12.5%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (12.5%)	NE
Small intestinal obstruction	0	1 (12.5%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (12.5%)	NE
Asthenia	0	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	0	1 (12.5%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (12.5%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (12.5%)	NE
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (25.0%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (25.0%)	NE
Immune system disorders	1 (10.0%)	0	NE
Engraftment syndrome	1 (10.0%)	0	NE
Infections and infestations	1 (10.0%)	0	NE
Herpes simplex meningoencephalitis	1 (10.0%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (25.0%)	NE
Dehydration	0	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Nervous system disorders	1 (10.0%)	0	NE
Amnesia	1 (10.0%)	0	NE
Headache	1 (10.0%)	0	NE
Psychiatric disorders	1 (10.0%)	0	NE
Abnormal behaviour	1 (10.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10.0%)	0	NE
Respiratory distress	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category, binary logistic regression model includes treatment, age group and treatment-age interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

Date 09Oct2019 15:09:06

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae33nt.sas [Output: ph2_ae33ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.12.3

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally, for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Gender, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# ____(Fid. To Van.)____	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999	1.03 (0.45, 2.32) 0.9503	SM
General disorders and administration site conditions	1 (1.0%)	3 (6.8%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	6 (6.1%)	1 (2.3%)	NE	NE	NE
---- Male ---- All SOC	11 (19.3%)	6 (24.0%)	-4.70% (-24.33%, 14.93%) 0.7681	0.80 (0.33, 1.93) 0.6259	
Blood and lymphatic system disorders	3 (5.3%)	1 (4.0%)	NE	NE	
Anaemia	3 (5.3%)	0	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.03 (0.39, 2.72) 0.9502	SM
NE	NE
NE	NE
0.76 (0.24, 2.34) 0.6294	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
General disorders and administration site conditions	1 (1.8%)	3 (12.0%)	NE
Mucosal inflammation	0	2 (8.0%)	NE
Infections and infestations	3 (5.3%)	1 (4.0%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	3 (5.3%)	1 (4.0%)	NE
---- Female ---- All SOC	5 (12.2%)	1 (5.3%)	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (5.3%)	NE
Abdominal pain	0	1 (5.3%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (5.3%)	NE
Vomiting	0	1 (5.3%)	NE
Infections and infestations	3 (7.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999	1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM
Gastrointestinal disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Abdominal pain	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Vomiting	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Mucosal inflammation	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	4 (8.3%)	0	NE	NE	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Arthralgia	0	1 (6.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	
---- Male ---- All SOC	5 (21.7%)	2 (25.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	2 (8.7%)	0	NE
Anaemia	2 (8.7%)	0	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (12.5%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (12.5%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	2 (8.7%)	0	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (12.5%)	NE
Arthralgia	0	1 (12.5%)	NE
---- Female ---- All SOC	4 (16.0%)	1 (12.5%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Gastrointestinal disorders	0	1 (12.5%)	NE
Abdominal pain	0	1 (12.5%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (12.5%)	NE
Vomiting	0	1 (12.5%)	NE
Infections and infestations	3 (12.0%)	0	NE
Sepsis	2 (8.0%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999	0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM
General disorders and administration site conditions	1 (2.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Immune system disorders	3 (6.0%)	0	NE	NE	NE
---- Male ---- All SOC	6 (17.6%)	4 (23.5%)	-5.88% (-29.77%, 18.01%) 0.7137	0.75 (0.24, 2.31) 0.6157	
Blood and lymphatic system disorders	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	0	1 (5.9%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE	NE
NE	NE
0.70 (0.17, 2.90) 0.6190	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Gastrointestinal disorders	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (5.9%)	NE
Small intestinal obstruction	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
General disorders and administration site conditions	1 (2.9%)	2 (11.8%)	NE
Asthenia	0	1 (5.9%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (5.9%)	NE
Immune system disorders	2 (5.9%)	0	NE
Infections and infestations	2 (5.9%)	1 (5.9%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (5.9%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (5.9%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Dehydration	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Psychiatric disorders	2 (5.9%)	0	NE
Renal and urinary disorders	0	1 (5.9%)	NE
Renal failure	0	1 (5.9%)	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

__ Disease Severity : Severe and/or recurrent __			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Respiratory failure	0	1 (5.9%)	NE
---- Female ---- All SOC	1 (6.3%)	0	NE
Immune system disorders	1 (6.3%)	0	NE
Food allergy	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender and treatment-gender interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 09Oct2019 15:11:58

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae34nt.sas [Output: ph2_ae34ntb.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.12.4

Source: ADAE

Severe Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally,
for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Geographic Region, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# _____(Fid. To Van.)____	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	16 (16.3%)	7 (15.9%)	0.42% (-12.63%, 13.47%) >0.9999	0.99 (0.41, 2.36) 0.9764	0.9832
General disorders and administration site conditions	1 (1.0%)	3 (6.8%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	6 (6.1%)	1 (2.3%)	NE	NE	NE
---- Europe ---- All SOC	8 (15.1%)	5 (15.2%)	-0.06% (-15.63%, 15.52%) >0.9999	1.00 (0.36, 2.79) 0.9943	
Blood and lymphatic system disorders	3 (5.7%)	0	NE	NE	
Anaemia	3 (5.7%)	0	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	0	2 (6.1%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.98 (0.34, 2.81) 0.9763	0.9829
NE	NE
NE	NE
1.00 (0.30, 3.35) 0.9943	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
General disorders and administration site conditions	1 (1.9%)	2 (6.1%)	NE	NE	
---- Rest of the world ---- All SOC	8 (17.8%)	2 (18.2%)	-0.40% (-25.79%, 24.98%) >0.9999	0.98 (0.24, 3.97) 0.9749	
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (9.1%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	0	1 (9.1%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (9.1%)	NE	NE	
Mucosal inflammation	0	1 (9.1%)	NE	NE	
Infections and infestations	4 (8.9%)	0	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	2 (4.4%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Dehydration	2 (4.4%)	1 (9.1%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
0.97 (0.18, 5.39) 0.9750	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	9 (18.8%)	3 (18.8%)	0.00% (-22.08%, 22.08%) >0.9999	1.00 (0.31, 3.25) >0.9999	SM
Gastrointestinal disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Abdominal pain	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Vomiting	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Mucosal inflammation	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	4 (8.3%)	0	NE	NE	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Arthralgia	0	1 (6.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.00 (0.23, 4.26) >0.9999	SM
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Europe ---- All SOC	6 (20.0%)	3 (20.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	2 (6.7%)	0	NE
Anaemia	2 (6.7%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (6.7%)	NE
Abdominal pain	0	1 (6.7%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (6.7%)	NE
Vomiting	0	1 (6.7%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.7%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (6.7%)	NE
Infections and infestations	2 (6.7%)	0	NE
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (6.7%)	NE
Arthralgia	0	1 (6.7%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	
---- Rest of the world ---- All SOC	3 (16.7%)	0	NE
Infections and infestations	2 (11.1%)	0	NE
Klebsiella bacteraemia	1 (5.6%)	0	NE
Sepsis	2 (11.1%)	0	NE
Investigations	1 (5.6%)	0	NE
Liver function test abnormal	1 (5.6%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.6%)	0	NE
Dehydration	1 (5.6%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5.6%)	0	NE
Leukaemia	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	7 (14.0%)	4 (14.3%)	-0.29% (-16.43%, 15.85%) >0.9999	0.98 (0.31, 3.06) 0.9722	SM
General disorders and administration site conditions	1 (2.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
Immune system disorders	3 (6.0%)	0	NE	NE	NE
---- Europe ---- All SOC	2 (8.7%)	2 (11.1%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	0	1 (5.6%)	NE	NE	
Gastrointestinal necrosis	0	1 (5.6%)	NE	NE	
Small intestinal obstruction	0	1 (5.6%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	1 (4.3%)	1 (5.6%)	NE	NE	
Asthenia	0	1 (5.6%)	NE	NE	

<u> Disease Severity : Severe and/or recurrent </u>	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.98 (0.26, 3.68) 0.9723	SM
NE	NE
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	0	1 (5.6%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (5.6%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (5.6%)	NE
Renal and urinary disorders	0	1 (5.6%)	NE
Renal failure	0	1 (5.6%)	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (5.6%)	NE
Respiratory failure	0	1 (5.6%)	NE
---- Rest of the world ---- All SOC	5 (18.5%)	2 (20.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (10.0%)	NE
Febrile neutropenia	0	1 (10.0%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (10.0%)	NE
Mucosal inflammation	0	1 (10.0%)	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Immune system disorders	2 (7.4%)	0	NE
Infections and infestations	2 (7.4%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE
Dehydration	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE
Psychiatric disorders	2 (7.4%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, region and treatment-region interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 09Oct2019 15:14:25

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“**Program:** /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae31nt.sas [Output: ph2_ae31ntc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.13.1**Source:** ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally, for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm

Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Disease Severity

Safety Analysis Set

	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78%(-18.46%, 12.89%) 0.8350
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Gastrointestinal disorders	4 (4.1%)	4 (9.1%)	NE
Infections and infestations	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39%(-6.17%, 12.95%) 0.7545
---- Non-severe ---- All SOC	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25%(-30.17%, 17.67%) 0.7212
Gastrointestinal disorders	1 (2.1%)	2 (12.5%)	NE
Colitis	0	1 (6.3%)	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
0.89 (0.47, 1.67) 0.7103	0.6009	0.86 (0.37, 2.00) 0.7284	0.6118
NE	NE	NE	NE
NE	NE	NE	NE
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
0.75 (0.27, 2.11) 0.5852		0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders (continued)					
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Pyrexia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	5 (10.4%)	1 (6.3%)	NE	NE	
Influenza	0	1 (6.3%)	NE	NE	
---- Severe and/or recurrent ---- All SOC	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999	1.05 (0.51, 2.16) 0.8947	
Blood and lymphatic system disorders	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	3 (6.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	

Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	
General disorders and administration site conditions	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE
Infections and infestations	5 (10.0%)	2 (7.1%)	NE

Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Severity Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, severity and treatment-severity interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 09Oct2019 16:49:58

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae32nt.sas [Output: ph2_ae32ntc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.13.2**Source:** ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally, for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Age group, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350	0.90 (0.50, 1.63) 0.7228	SM
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE	NE	NE
Gastrointestinal disorders	4 (4.1%)	4 (9.1%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39% (-6.17%, 12.95%) 0.7545	1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM
---- < 2 years ---- All SOC	7 (35.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Febrile bone marrow aplasia	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Congenital, familial and genetic disorders	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Mitochondrial encephalomyopathy	1 (5.0%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.86 (0.39, 1.94) 0.7246	SM
NE	NE
NE	NE
1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	4 (20.0%)	0	NE
Bacterial diarrhoea	1 (5.0%)	0	NE
Klebsiella bacteraemia	1 (5.0%)	0	NE
Respiratory syncytial virus infection	1 (5.0%)	0	NE
Respiratory tract infection	1 (5.0%)	0	NE
Sepsis	1 (5.0%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0%)	0	NE
Acidosis	1 (5.0%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (10.0%)	0	NE
Acute myeloid leukaemia	1 (5.0%)	0	NE
Leukaemia	1 (5.0%)	0	NE
Renal and urinary disorders	0	1 (10.0%)	NE
Renal failure	0	1 (10.0%)	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (10.0%)	NE
Respiratory failure	0	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	6 (18.8%)	7 (43.8%)	-25.00% (-52.82%, 2.82%) 0.0900	0.43 (0.17, 1.07) 0.0681	
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	2 (6.3%)	2 (12.5%)	NE	NE	
Diarrhoea	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	1 (3.1%)	1 (6.3%)	NE	NE	
Pyrexia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Immune system disorders	2 (6.3%)	0	NE	NE	
Infections and infestations	2 (6.3%)	2 (12.5%)	NE	NE	
Clostridium difficile colitis	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Influenza	0	1 (6.3%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.30(0.08, 1.12)0.0729	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Investigations	0	1 (6.3%)	NE
Heart rate irregular	0	1 (6.3%)	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	5 (19.2%)	1 (10.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	3 (11.5%)	0	NE
Febrile neutropenia	3 (11.5%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (10.0%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (10.0%)	NE
General disorders and administration site conditions	2 (7.7%)	0	NE
Pyrexia	2 (7.7%)	0	NE
Infections and infestations	0	1 (10.0%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (10.0%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (10.0%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	6 (30.0%)	3 (37.5%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.0%)	0	NE
Thrombocytosis	1 (5.0%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	2 (10.0%)	1 (12.5%)	NE
Abdominal pain lower	1 (5.0%)	0	NE
Colitis	0	1 (12.5%)	NE
Rectal haemorrhage	1 (5.0%)	0	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (12.5%)	NE
Pyrexia	0	1 (12.5%)	NE
Infections and infestations	4 (20.0%)	0	NE
Bacterial sepsis	1 (5.0%)	0	NE
Clostridium difficile infection	1 (5.0%)	0	NE
Herpes simplex meningoencephalitis	1 (5.0%)	0	NE
Sepsis	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (12.5%)	NE
Malignant ascites	0	1 (12.5%)	NE
Nervous system disorders	1 (5.0%)	0	NE
Amnesia	1 (5.0%)	0	NE
Headache	1 (5.0%)	0	NE
Psychiatric disorders	1 (5.0%)	0	NE
Abnormal behaviour	1 (5.0%)	0	NE
Renal and urinary disorders	2 (10.0%)	0	NE
Renal failure acute	2 (10.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.0%)	0	NE
Respiratory distress	1 (5.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212	0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM
Gastrointestinal disorders	1 (2.1%)	2 (12.5%)	NE	NE	NE
Colitis	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Pyrexia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	5 (10.4%)	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Influenza	0	1 (6.3%)	NE	NE	
---- < 2 years ---- All SOC	6 (46.2%)	0	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Congenital, familial and genetic disorders	1 (7.7%)	0	NE
Mitochondrial encephalomyopathy	1 (7.7%)	0	NE
Infections and infestations	4 (30.8%)	0	NE
Bacterial diarrhoea	1 (7.7%)	0	NE
Klebsiella bacteraemia	1 (7.7%)	0	NE
Respiratory syncytial virus infection	1 (7.7%)	0	NE
Respiratory tract infection	1 (7.7%)	0	NE
Sepsis	1 (7.7%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (7.7%)	0	NE
Acidosis	1 (7.7%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (15.4%)	0	NE
Acute myeloid leukaemia	1 (7.7%)	0	NE
Leukaemia	1 (7.7%)	0	NE
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	0	3 (50.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# _____(Fid. To Van.)_____		Odds Ratio# _____(Fid. To Van.)_____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Gastrointestinal disorders	0	1 (16.7%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (16.7%)	NE
Intestinal obstruction	0	1 (16.7%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (16.7%)	NE
Pyrexia	0	1 (16.7%)	NE
Infections and infestations	0	1 (16.7%)	NE
Influenza	0	1 (16.7%)	NE
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	1 (7.7%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (7.7%)	0	NE
Dehydration	1 (7.7%)	0	NE
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	2 (20.0%)	1 (25.0%)	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Gastrointestinal disorders	1 (10.0%)	1 (25.0%)	NE
Abdominal pain lower	1 (10.0%)	0	NE
Colitis	0	1 (25.0%)	NE
Infections and infestations	1 (10.0%)	0	NE
Sepsis	1 (10.0%)	0	NE
Renal and urinary disorders	1 (10.0%)	0	NE
Renal failure acute	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999	1.05 (0.51, 2.16) 0.8947	SM
Blood and lymphatic system disorders	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	NE
Febrile neutropenia	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	3 (6.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
General disorders and administration site conditions	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	5 (10.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
---- < 2 years ---- All SOC	1 (14.3%)	1 (16.7%)	NE	NE	
Blood and lymphatic system disorders	1 (14.3%)	0	NE	NE	
Febrile bone marrow aplasia	1 (14.3%)	0	NE	NE	

<u> Disease Severity : Severe and/or recurrent </u>	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	SM
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
NE	NE
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Age Interaction p-value*
Renal and urinary disorders	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Renal failure	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (16.7%)	NE	NE	
Respiratory failure	0	1 (16.7%)	NE	NE	
---- >= 2 years to < 6 years ---- All SOC	6 (30.0%)	4 (40.0%)	-10.00% (-46.40%, 26.40%) 0.6904	0.75 (0.27, 2.06) 0.5775	
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Diarrhoea	0	1 (10.0%)	NE	NE	
Pancreatitis	1 (5.0%)	0	NE	NE	
Small intestinal obstruction	1 (5.0%)	0	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
0.64 (0.13, 3.14) 0.5850	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
General disorders and administration site conditions	1 (5.0%)	0	NE
Pain	1 (5.0%)	0	NE
Immune system disorders	2 (10.0%)	0	NE
Anaphylactic reaction	1 (5.0%)	0	NE
Food allergy	1 (5.0%)	0	NE
Infections and infestations	2 (10.0%)	1 (10.0%)	NE
Clostridium difficile colitis	0	1 (10.0%)	NE
Pneumonia	1 (5.0%)	0	NE
Staphylococcal sepsis	1 (5.0%)	0	NE
Investigations	0	1 (10.0%)	NE
Heart rate irregular	0	1 (10.0%)	NE
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0%)	0	NE
Dehydration	1 (5.0%)	0	NE
Nervous system disorders	1 (5.0%)	0	NE
Convulsion	1 (5.0%)	0	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- >= 6 years to < 12 years ---- All SOC	4 (30.8%)	1 (12.5%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	3 (23.1%)	0	NE
Febrile neutropenia	3 (23.1%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	0	1 (12.5%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (12.5%)	NE
General disorders and administration site conditions	2 (15.4%)	0	NE
Mucosal inflammation	1 (7.7%)	0	NE
Pyrexia	2 (15.4%)	0	NE
Infections and infestations	0	1 (12.5%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (12.5%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (12.5%)	NE
Surgical and medical procedures	1 (7.7%)	0	NE
Radiotherapy	1 (7.7%)	0	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- >= 12 years to < 18 years ---- All SOC	4 (40.0%)	2 (50.0%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (10.0%)	0	NE
Thrombocytosis	1 (10.0%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	1 (10.0%)	0	NE
Rectal haemorrhage	1 (10.0%)	0	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (25.0%)	NE
Pyrexia	0	1 (25.0%)	NE
Infections and infestations	3 (30.0%)	0	NE
Bacterial sepsis	1 (10.0%)	0	NE
Clostridium difficile infection	1 (10.0%)	0	NE
Herpes simplex meningoencephalitis	1 (10.0%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (25.0%)	NE
Malignant ascites	0	1 (25.0%)	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Nervous system disorders	1 (10.0%)	0	NE
Amnesia	1 (10.0%)	0	NE
Headache	1 (10.0%)	0	NE
Psychiatric disorders	1 (10.0%)	0	NE
Abnormal behaviour	1 (10.0%)	0	NE
Renal and urinary disorders	1 (10.0%)	0	NE
Renal failure acute	1 (10.0%)	0	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10.0%)	0	NE
Respiratory distress	1 (10.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Age Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using binary logistic model with treatment as predictor factor.

For Overall category, binary logistic regression model includes treatment, age group and treatment-age interaction as predictor factors.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall binary logistic regression model includes treatment as the only effect.

Date 09Oct2019 15:09:54

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae33nt.sas [Output: ph2_ae33ntc.lst]

Final

Study: 2819-cl-0202

Table 12.6.13.3

Source: ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally, for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm
Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Gender, for Disease Severity groups
Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Gastrointestinal disorders	4 (4.1%)	4 (9.1%)	NE
Infections and infestations	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39% (-6.17%, 12.95%) 0.7545
---- Male ---- All SOC	15 (26.3%)	6 (24.0%)	2.32% (-17.96%, 22.59%) >0.9999
Blood and lymphatic system disorders	4 (7.0%)	1 (4.0%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
0.87 (0.48, 1.59) 0.6581	0.4576	0.83 (0.37, 1.88) 0.6554	0.4585
NE	NE	NE	NE
NE	NE	NE	NE
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
1.10 (0.48, 2.49) 0.8261		1.13 (0.38, 3.37) 0.8250	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
Gastrointestinal disorders	2 (3.5%)	2 (8.0%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	2 (3.5%)	2 (8.0%)	NE	NE	
Pyrexia	1 (1.8%)	2 (8.0%)	NE	NE	
Infections and infestations	6 (10.5%)	1 (4.0%)	NE	NE	
Metabolism and nutrition disorders	3 (5.3%)	0	NE	NE	
---- Female ---- All SOC	9 (22.0%)	6 (31.6%)	-9.63% (-34.07%, 14.81%) 0.5247	0.70 (0.29, 1.67) 0.4170	
Gastrointestinal disorders	2 (4.9%)	2 (10.5%)	NE	NE	
Colitis	0	1 (5.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (5.3%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (5.3%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
0.61 (0.18, 2.06) 0.4253	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	4 (9.8%)	2 (10.5%)	NE
Clostridium difficile colitis	0	1 (5.3%)	NE
Influenza	0	1 (5.3%)	NE
Investigations	0	1 (5.3%)	NE
Heart rate irregular	0	1 (5.3%)	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (4.9%)	1 (5.3%)	NE
Malignant ascites	0	1 (5.3%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212	0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM
Gastrointestinal disorders	1 (2.1%)	2 (12.5%)	NE	NE	NE
Colitis	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Pyrexia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	5 (10.4%)	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Influenza	0	1 (6.3%)	NE	NE	
---- Male ---- All SOC	4 (17.4%)	1 (12.5%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio#	
(Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
General disorders and administration site conditions	0	1 (12.5%)	NE
Pyrexia	0	1 (12.5%)	NE
Infections and infestations	2 (8.7%)	0	NE
Metabolism and nutrition disorders	2 (8.7%)	0	NE
---- Female ---- All SOC	5 (20.0%)	3 (37.5%)	NE
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	2 (25.0%)	NE
Colitis	0	1 (12.5%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (12.5%)	NE
Intestinal obstruction	0	1 (12.5%)	NE
Infections and infestations	3 (12.0%)	1 (12.5%)	NE
Influenza	0	1 (12.5%)	NE
Sepsis	2 (8.0%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (8.0%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999	1.05 (0.51, 2.16) 0.8947	SM
Blood and lymphatic system disorders	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	NE
Febrile neutropenia	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	3 (6.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
General disorders and administration site conditions	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	5 (10.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
---- Male ---- All SOC	11 (32.4%)	5 (29.4%)	2.94% (-23.82%, 29.71%) >0.9999	1.10 (0.46, 2.66) 0.8323	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Gender Interaction p-value*
1.07 (0.39, 2.97) 0.8944	SM
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
NE	NE
1.15 (0.32, 4.07) 0.8311	

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Blood and lymphatic system disorders	4 (11.8%)	1 (5.9%)	NE
Febrile neutropenia	2 (5.9%)	1 (5.9%)	NE
Gastrointestinal disorders	2 (5.9%)	2 (11.8%)	NE
Diarrhoea	0	1 (5.9%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (5.9%)	NE
General disorders and administration site conditions	2 (5.9%)	1 (5.9%)	NE
Pyrexia	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Infections and infestations	4 (11.8%)	1 (5.9%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (5.9%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (5.9%)	NE
Nervous system disorders	2 (5.9%)	0	NE
Renal and urinary disorders	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Renal failure	0	1 (5.9%)	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.9%)	1 (5.9%)	NE
Respiratory failure	0	1 (5.9%)	NE
---- Female ---- All SOC	4 (25.0%)	3 (27.3%)	NE
Blood and lymphatic system disorders	1 (6.3%)	0	NE
Febrile neutropenia	1 (6.3%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	1 (6.3%)	0	NE
Rectal haemorrhage	1 (6.3%)	0	NE
General disorders and administration site conditions	1 (6.3%)	0	NE
Mucosal inflammation	1 (6.3%)	0	NE
Pyrexia	1 (6.3%)	0	NE
Immune system disorders	1 (6.3%)	0	NE
Food allergy	1 (6.3%)	0	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	1 (6.3%)	1 (9.1%)	NE
Clostridium difficile colitis	0	1 (9.1%)	NE
Clostridium difficile infection	1 (6.3%)	0	NE
Investigations	0	1 (9.1%)	NE
Heart rate irregular	0	1 (9.1%)	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (9.1%)	NE
Malignant ascites	0	1 (9.1%)	NE
Surgical and medical procedures	1 (6.3%)	0	NE
Radiotherapy	1 (6.3%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Gender Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, gender and treatment-gender interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 09Oct2019 15:12:23

Astellas

[Page_00000_of_99999]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Program: /sas/projects/2819/2819-cl-0202_UNBLIND/progs/ad_hoc/tables/ph2_ae34ntc.sas [Output: ph2_ae34ntc.lst]**Final****Study:** 2819-cl-0202**Table** 12.6.13.4**Source:** ADAE

Serious Treatment-Emergent Adverse Events, at least 5% of patients in either treatment group, additionally, for all events (SOC/PT) that occur in at least 10 patients and in at least 1% of patients in at least one treatment arm

Dichotomous analysis by System Organ Class, Preferred Term, Overall and by Geographic Region, for Disease Severity groups

Safety Analysis Set

_ Disease Severity : Overall _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
---- Overall ---- All SOC	24 (24.5%)	12 (27.3%)	-2.78% (-18.46%, 12.89%) 0.8350
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.1%)	1 (2.3%)	NE
Gastrointestinal disorders	4 (4.1%)	4 (9.1%)	NE
Infections and infestations	10 (10.2%)	3 (6.8%)	3.39% (-6.17%, 12.95%) 0.7545
---- Europe ---- All SOC	10 (18.9%)	9 (27.3%)	-8.40% (-26.89%, 10.08%) 0.4268
Gastrointestinal disorders	1 (1.9%)	3 (9.1%)	NE

_ Disease Severity : Overall _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.89 (0.46, 1.72) 0.7252	0.4577	0.86 (0.35, 2.12) 0.7498	0.4685
NE	NE	NE	NE
NE	NE	NE	NE
1.50 (0.43, 5.17) 0.5240	SM	1.55 (0.41, 5.95) 0.5204	SM
0.69 (0.31, 1.52) 0.3599		0.62 (0.22, 1.74) 0.3631	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Overall _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=98)	Vancomycin (N=44)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
Infections and infestations	3 (5.7%)	3 (9.1%)	NE	NE	
---- Rest of the world ---- All SOC	14 (31.1%)	3 (27.3%)	3.84% (-25.75%, 33.43%) >0.9999	1.14 (0.40, 3.29) 0.8074	
Blood and lymphatic system disorders	3 (6.7%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	2 (4.4%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	3 (6.7%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Colitis	0	1 (9.1%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	1 (2.2%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Pyrexia	1 (2.2%)	1 (9.1%)	NE	NE	
Infections and infestations	7 (15.6%)	0	NE	NE	

_ Disease Severity : Overall _	
Odds Ratio#	
____ (Fid. To Van.) ____	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
1.20 (0.28, 5.23) 0.8042	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	9 (18.8%)	4 (25.0%)	-6.25% (-30.17%, 17.67%) 0.7212	0.75 (0.27, 2.11) 0.5852	SM
Gastrointestinal disorders	1 (2.1%)	2 (12.5%)	NE	NE	NE
Colitis	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Ileus paralytic	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Intestinal obstruction	0	1 (6.3%)	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Pyrexia	0	1 (6.3%)	NE	NE	
Infections and infestations	5 (10.4%)	1 (6.3%)	NE	NE	NE
Influenza	0	1 (6.3%)	NE	NE	
---- Europe ---- All SOC	5 (16.7%)	3 (20.0%)	NE	NE	

_ Disease Severity : Non-severe _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
0.69 (0.18, 2.65) 0.5917	SM
NE	NE
NE	
NE	
NE	
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Gastrointestinal disorders	0	1 (6.7%)	NE
Ileus paralytic	0	1 (6.7%)	NE
Intestinal obstruction	0	1 (6.7%)	NE
General disorders and administration site conditions	0	1 (6.7%)	NE
Pyrexia	0	1 (6.7%)	NE
Infections and infestations	3 (10.0%)	1 (6.7%)	NE
Influenza	0	1 (6.7%)	NE
---- Rest of the world ---- All SOC	4 (22.2%)	1 (100.0%)	NE
Gastrointestinal disorders	1 (5.6%)	1 (100.0%)	NE
Abdominal pain lower	1 (5.6%)	0	NE
Colitis	0	1 (100.0%)	NE
Infections and infestations	2 (11.1%)	0	NE
Klebsiella bacteraemia	1 (5.6%)	0	NE
Sepsis	2 (11.1%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Non-severe _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=48)	Vancomycin (N=16)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.6%)	0	NE
Dehydration	1 (5.6%)	0	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5.6%)	0	NE
Leukaemia	1 (5.6%)	0	NE
Renal and urinary disorders	1 (5.6%)	0	NE
Renal failure acute	1 (5.6%)	0	NE

_ Disease Severity : Non-severe _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –					
	Received Treatment			Relative Risk# (Fid. To Van.)	
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
---- Overall ---- All SOC	15 (30.0%)	8 (28.6%)	1.43% (-19.58%, 22.44%) >0.9999	1.10 (0.48, 2.54) 0.8252	0.2221
Blood and lymphatic system disorders	5 (10.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	NE
Febrile neutropenia	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	3 (6.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
General disorders and administration site conditions	3 (6.0%)	1 (3.6%)	NE	NE	NE
Infections and infestations	5 (10.0%)	2 (7.1%)	NE	NE	NE
---- Europe ---- All SOC	5 (21.7%)	6 (33.3%)	-11.59% (-39.13%, 15.95%) 0.4888	0.65 (0.24, 1.80) 0.4087	

<u> Disease Severity : Severe and/or recurrent </u>	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
1.14 (0.38, 3.48) 0.8135	0.2037
NE	NE
NE	
NE	NE
NE	NE
NE	NE
0.56 (0.14, 2.24) 0.4084	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Blood and lymphatic system disorders	2 (8.7%)	0	NE
Gastrointestinal disorders	1 (4.3%)	2 (11.1%)	NE
Diarrhoea	0	1 (5.6%)	NE
Gastrointestinal necrosis	0	1 (5.6%)	NE
General disorders and administration site conditions	2 (8.7%)	0	NE
Infections and infestations	0	2 (11.1%)	NE
Clostridium difficile colitis	0	1 (5.6%)	NE
Fungal sepsis	0	1 (5.6%)	NE
Scedosporium infection	0	1 (5.6%)	NE
Investigations	0	1 (5.6%)	NE
Heart rate irregular	0	1 (5.6%)	NE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (5.6%)	NE
Malignant ascites	0	1 (5.6%)	NE

<u>Disease Severity : Severe and/or recurrent</u>			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	
NE		NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

– Disease Severity : Severe and/or recurrent –					
System Organ Class Preferred Term	Received Treatment		Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value	Relative Risk# (Fid. To Van.)	
	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)		Point Est. (95% CI) p-value	Treatment-Region Interaction p-value*
Renal and urinary disorders	0	1 (5.6%)	NE	NE	
Renal failure	0	1 (5.6%)	NE	NE	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (5.6%)	NE	NE	
Respiratory failure	0	1 (5.6%)	NE	NE	
---- Rest of the world ---- All SOC	10 (37.0%)	2 (20.0%)	17.04% (-13.73%, 47.80%) 0.4447	1.85 (0.49, 7.03) 0.3651	
Blood and lymphatic system disorders	3 (11.1%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Febrile neutropenia	2 (7.4%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Gastrointestinal disorders	2 (7.4%)	0	NE	NE	
General disorders and administration site conditions	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	
Pyrexia	1 (3.7%)	1 (10.0%)	NE	NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _	
Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE	
NE	
NE	
NE	
2.35 (0.41, 13.34) 0.3338	
NE	
NE	
NE	
NE	
NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
	Received Treatment		
System Organ Class Preferred Term	Fidaxomicin (N=50)	Vancomycin (N=28)	Risk Difference (%) (Fid. – Van.) (95% CI) p-value
Infections and infestations	5 (18.5%)	0	NE
Nervous system disorders	2 (7.4%)	0	NE

_ Disease Severity : Severe and/or recurrent _			
Relative Risk# (Fid. To Van.)		Odds Ratio# (Fid. To Van.)	
Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*	Point Est. (95% CI) p-value	Treatment- Region Interaction p-value*
NE		NE	
NE		NE	

CI: Confidence interval, NE: Not estimable, SM: Simple model, no interaction. * Type 3 overall interaction p-value.

Relative risk and Odds Ratio point estimations, 95% CI and p-values, are derived using stratified binary logistic model with treatment as predictor factor. For Overall category stratified binary logistic regression model includes treatment, region and treatment-region interaction as predictor factors. Randomization age group is used as stratification factor. Binomial exact 95% CI are presented for treatment risk difference.

In case of low number of events where interaction model cannot be fitted, Overall stratified binary logistic regression model includes treatment as the only effect. Randomization age group is used as stratification factor.

Date 09Oct2019 15:14:51

Astellas

[Page_00000_of_99999]