



IQWiG-Berichte – Nr. 926

**Fidaxomicin  
(Clostridioides-difficile-  
Infektion bei Kindern und  
Jugendlichen) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-25  
Version: 1.0  
Stand: 10.06.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Fidaxomicin (Clostridioides-difficile-Infektion bei Kindern und Jugendlichen) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.03.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-25

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Gertrud Egger
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

**Schlagwörter:** Fidaxomicin, Clostridium Difficile, Nutzenbewertung, NCT02218372

**Keywords:** Fidaxomicin, Clostridium Difficile, Benefit Assessment, NCT02218372

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem     behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	19
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	19
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	20
2.3.2.3 Ergebnisse .....	22
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	26
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	27
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	28
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	29
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder     rekurrentem Krankheitsverlauf</b> .....	<b>30</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	30
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	31
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	31
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	33
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial .....	34
2.4.2.3 Ergebnisse .....	36
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	40
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	40

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	41
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	43
<b>2.5</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>45</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	45
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	45
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>48</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	48
3.2.2	Verbrauch .....	49
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	50
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	50
3.2.6	Versorgungsanteile .....	51
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>54</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>55</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>59</b>
<b>Anhang A – Ergebnisse der Gesamtpopulation zum Endpunkt globale Heilung (ergänzende Darstellung) .....</b>		<b>63</b>
<b>Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum ergänzend dargestellten Endpunkt Sistieren der Diarrhö.....</b>		<b>64</b>
<b>Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>		<b>66</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fidaxomicin .....	3
Tabelle 3: Fidaxomicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fidaxomicin .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	18
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin .....	19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	20
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	24
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	27
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	29
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) .....	30
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf) .....	32

Tabelle 18: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	34
Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	35
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	37
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	38
Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	42
Tabelle 23: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	43
Tabelle 24: Fidaxomicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	44
Tabelle 25: Fidaxomicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	53
Tabelle 26: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	54
Tabelle 27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	55
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin.....	63
Tabelle 29: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf).....	66
Tabelle 30: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf).....	67
Tabelle 31: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf).....	67
Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	68
Tabelle 33: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	69
Tabelle 34: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf).....	69

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sistieren der Diarrhö; Studie SUNSHINE (Fragestellung 1); ergänzende Darstellung .....	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sistieren der Diarrhö; Studie SUNSHINE (Fragestellung 2); ergänzende Darstellung .....	65



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CDAD	Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö
CDI	Clostridioides-difficile-Infektion
EPAR	European public Assessment Report
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fidaxomicin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2020 übermittelt.

Der vorliegende Auftrag bezieht sich auf eine Erweiterung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Fidaxomicin auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis < 18 Jahre. Mit Schreiben vom 30.04.2020 erfolgte im Verlauf der Nutzenbewertung eine Spezifizierung des zu bewertenden Anwendungsgebiets durch den G-BA. Dabei soll die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf pädiatrische Patientinnen und Patienten als grundlegende Fragestellung für das Nutzenbewertungsverfahren gesehen werden, unabhängig von den auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimitteln. Das zu bewertende Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst daher Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren mit Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dokuments des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dokuments verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fidaxomicin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2020 übermittelt. Der vorliegende Auftrag bezieht sich auf eine Erweiterung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Fidaxomicin auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit einer CDI, auch bekannt unter der Bezeichnung CDAD.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fidaxomicin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Metronidazol oder <b>Vancomycin</b>
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Vancomycin

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
b. Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.  
c. Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung. Im vorliegenden Dokument wird durchgängig die Bezeichnung CDI verwendet.

CDAD: Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö; CDI: Clostridioides-difficile-Infektion;  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA und wählt für Fragestellung 1 aus den dargestellten Therapieoptionen Vancomycin aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT SUNSHINE. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf für die Fragestellung 1 und die Ergebnisse der Teilpopulation mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf für die Fragestellung 2 herangezogen.

Die Studie SUNSHINE ist eine randomisierte, einfach verblindete Phase-III-Studie zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit bestätigter CDI. Die CDI-Diagnose umfasste zum einen den Nachweis von Toxin A, Toxin B oder toxischen Clostridioides-difficile-Stämmen im Stuhl innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung. Zum anderen mussten bei Patientinnen und Patienten < 2 Jahre eine wässrige Diarrhö und bei Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre mindestens 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor dem Screening aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 148 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Fidaxomicin (N = 100) oder Vancomycin (N = 48) zugewiesen. Stratifizierungsfaktor war das Alter (< 2 Jahre,  $\geq 2$  bis < 6 Jahre,  $\geq 6$  bis < 12 Jahre und  $\geq 12$  bis < 18 Jahre). Von diesen Patientinnen und Patienten sind 66 für die Bewertung der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf) und 82 für die Bewertung der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf) relevant.

Der pU hat die Patientinnen und Patienten post hoc der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf (Fragestellung 1) oder schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Fragestellung 2) zugeordnet. Die vom pU herangezogenen Kriterien zur Definition der Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen führen zu einer verminderten Aussagesicherheit, sodass auf dieser Basis maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.

Die Anwendung von Fidaxomicin erfolgte entsprechend der Fachinformation bzw. Produktinformation. Die Gabe von Vancomycin erfolgte mit Einschränkungen bezüglich der Behandlung schwerer bzw. rekurrenter Verlaufsformen der CDI ebenfalls gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt war das bestätigte klinische Ansprechen, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen. Alle Endpunkte wurden nach Beendigung der Behandlung 30 Tage beobachtet.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUNSHINE als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der übrigen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Zusätzlich zu den Einschränkungen beim Verzerrungspotenzial der betrachteten Endpunkte ist aufgrund der Unsicherheit bei der Bildung der Teilpopulationen die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten als eingeschränkt einzustufen.

Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Ergebnisse für die Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf***

#### *Mortalität*

##### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

##### Globale Heilung

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor. Für Jungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fidaxomicin. Für Mädchen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Jungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Für Mädchen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist damit für Mädchen nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie SUNSHINE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

#### *Nebenwirkungen*

##### SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### Abbruch wegen UEs

In der relevanten Teilpopulation brach 1 Patientin oder Patient im Vancomycin-Arm die Therapie aufgrund des UE Erbrechen ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Ergebnisse für die Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf***

#### *Mortalität*

##### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben trat in der relevanten Teilpopulation kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

##### Globale Heilung

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fidaxomicin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie SUNSHINE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

#### *Nebenwirkungen*

##### SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### Abbruch wegen UEs

In der relevanten Teilpopulation brach 1 Patientin oder Patient im Fidaxomicin-Arm die Therapie aufgrund des UE Kolitis ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fidaxomicin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf***

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich für Jungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß gering für Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin in der Endpunktkategorie Morbidität.

Zusammenfassend gibt es für Jungen ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Für Mädchen ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin nicht belegt.

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rezurrentem Krankheitsverlauf***

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver und ein negativer Effekt für Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Auf der positiven Seite zeigt sich für den Endpunkt globale Heilung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht auf der negativen Seite für das spezifische UE Erkrankungen des Nervensystems ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß.

Da der Endpunkt globale Heilung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet wird, während es sich bei dem beobachteten negativen Effekt um eine nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung handelt, wird davon ausgegangen, dass der negative Effekt den positiven Effekt bei der globalen Heilung nicht infrage stellt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rezurrentem Krankheitsverlauf einer CDI einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin.



Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fidaxomicin.

Tabelle 3: Fidaxomicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Metronidazol oder <b>Vancomycin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Mädchen: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Vancomycin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.

c. Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung. Im vorliegenden Dokument wird durchgängig die Bezeichnung CDI verwendet.

CDAD: Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö; CDI: Clostridioides-difficile-Infektion;  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit einer CDI, auch bekannt unter der Bezeichnung CDAD.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fidaxomicin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Metronidazol oder <b>Vancomycin</b>
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Vancomycin
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.</p> <p>c. Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung. Im vorliegenden Dokument wird durchgängig die Bezeichnung CDI verwendet.</p> <p>CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA und wählt für Fragestellung 1 aus den dargestellten Therapieoptionen Vancomycin aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## 2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fidaxomicin (Stand zum 03.02.2020)
- bibliografische Recherche zu Fidaxomicin (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fidaxomicin (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fidaxomicin (letzte Suche am 03.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fidaxomicin (letzte Suche am 19.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels  (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup>  (ja / nein)	Studie Dritter  (ja / nein)	Studienbericht <sup>b</sup>  (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup>  (ja / nein [Zitat])	Publikation  (ja / nein [Zitat])
2819-CL-0202 (SUNSHINE <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	nein	ja [2-6]	ja [7]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.  
c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Fidaxomicin besteht aus der RCT SUNSHINE. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In die Studie SUNSHINE wurden neben Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf auch solche mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf eingeschlossen. Zur Abgrenzung der beiden Populationen für die Fragestellungen der Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.3.1.2.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf für die Fragestellung 1 herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU stellt zwar die Ergebnisse für beide Teilpopulationen dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht er jedoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

### **Verfügbarkeit der zugelassenen Darreichungsformen von Fidaxomicin**

Fidaxomicin ist in 2 Darreichungsformen zugelassen: Filmtabletten und Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Das Anwendungsgebiet des Granulats umfasst Patientinnen und Patienten ab der Geburt [8], die Filmtabletten sind ab einem Körpergewicht von 12,5 kg zugelassen [9].

In der Studie SUNSHINE wurden beide Darreichungsformen von Fidaxomicin verwendet. Es wurden Patientinnen und Patienten ab der Geburt, und damit auch mit einem geringeren Körpergewicht als 12,5 kg eingeschlossen. Etwa 68 % der Patientinnen und Patienten im Fidaxomicin-Arm erhielten die aus dem Granulat hergestellte Suspension.

Bis zum Stichtag 01.06.2020 war das Granulat auf dem deutschen Markt nicht erhältlich. Damit ist derzeit entsprechend des Anwendungsgebiets der Filmtabletten grundsätzlich nur die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 12,5 kg möglich. Allerdings wird gemäß der Spezifizierung des zu bewertenden Anwendungsgebiets durch den G-BA (siehe Abschnitt 1.1) die vorliegende Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren durchgeführt.

#### **2.3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SUNSHINE	RCT, einfach verblindet <sup>b</sup> , parallel	Kinder und Jugendliche ab der Geburt bis < 18 Jahre <sup>c</sup> mit bestätigter CDI <sup>d</sup>	Fidaxomicin (N = 100) Vancomycin (N = 48)  davon relevante Teilpopulationen: Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf Fidaxomicin (n = 49) Vancomycin (n = 17)  Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf Fidaxomicin (n = 51) Vancomycin (n = 31)	Screening: 3 Tage  Behandlung: 10 Tage  Beobachtung: 30 Tage	74 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Polen, Rumänien, Slowakei, Spanien, Ungarn, USA  01/2015–03/2018	primär: bestätigtes klinisches Ansprechen sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. die beteiligten Prüferinnen und Prüfer waren verblindet</p> <p>c. In den USA wurden Patientinnen und Patienten ab <math>\geq 6</math> Monate bis &lt; 18 Jahre eingeschlossen (Protokoll Amendment 3, 21. Juli 2015)</p> <p>d. <math>\geq 72</math> Stunden vor der Randomisierung sollte entweder der Nachweis von Toxin A oder Toxin B im Stuhl positiv sein oder ein positiver Nachweis von toxischen Clostridioides-difficile-Stämmen im Stuhl vorliegen. Zusätzlich musste bei Patientinnen und Patienten &lt; 2 Jahre eine wässrige Diarrhö, bei Patientinnen und Patienten <math>\geq 2</math> Jahre <math>\geq 3</math> ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor dem Screening aufgetreten sein. Bei Patientinnen und Patienten &lt; 5 Jahre musste ein negativer Rotavirus-Test vorliegen</p> <p>CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Intervention	Vergleich
SUNSHINE	<p>Fidaxomicin oral für 10 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 6 Jahre sowie ≥ 6 Jahre mit Schluckbeschwerden<sup>a</sup> in gewichtsadaptierter Dosierung<sup>b</sup> (Darreichungsform: Granulat zur Herstellung einer Suspension<sup>c</sup>): 32 mg/kg Körpergewicht pro Tag <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≤ 3,9 kg: 40 mg 2-mal tgl.</li> <li>▫ 4,0–6,9 kg: 80 mg 2-mal tgl.</li> <li>▫ 7,0–8,9 kg: 120 mg 2-mal tgl.</li> <li>▫ 9,0–12,4 kg: 160 mg 2-mal tgl.</li> <li>▫ ≥ 12,5 kg: 200 mg 2-mal tgl.</li> </ul> </li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre ohne Schluckbeschwerden<sup>a</sup> (Darreichungsform: Filmtablette<sup>c</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 200 mg 2-mal tgl.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Vancomycin oral für 10 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 6 Jahre sowie ≥ 6 Jahre mit Schluckbeschwerden<sup>a</sup> in gewichtsadaptierter Dosierung<sup>b</sup> (Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen<sup>c</sup>): 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≤ 3,9 kg: 25 mg 4-mal tgl.</li> <li>▫ 4,0–6,9 kg: 50 mg 4-mal tgl.</li> <li>▫ 7,0–8,9 kg: 75 mg 4-mal tgl.</li> <li>▫ 9,0–12,4 kg: 100 mg 4-mal tgl.</li> <li>▫ ≥ 12,5 kg: 125 mg 4-mal tgl.</li> </ul> </li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre ohne Schluckbeschwerden<sup>a</sup> (Darreichungsform: Kapsel<sup>c</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 125 mg 4-mal tgl.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 4 Dosen, aber nicht mehr als 24 Stunden Behandlung mit Metronidazol, oralem Vancomycin oder jeglicher anderen CDI-Therapie<sup>d</sup></li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ medikamentöse und nicht medikamentöse Therapien einschließlich alternativer Medizin zur chronischen und bedarfsorientierten Anwendung<sup>e</sup></li> <li>▪ Weiterführung einer Therapie mit die Darmperistaltik beeinflussenden Arzneimitteln (z. B. Loperamid, Codein, Morphin, Pethidin, Fentanyl, Methadon, Tramadol, andere Opioide) in gleicher Dosierung wie vor Randomisierung</li> <li>▪ potente P-Glycoprotein-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron) zulässig, aber nicht empfohlen</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere CDI-Therapie<sup>f</sup> (z. B. orales Vancomycin, Metronidazol, orales Bacitracin, Fusidinsäure, Rifaximin, Nitazoxanid, Linezolid, Rifampicin oder Stuhltransplantation)</li> </ul>		
<p>a. Unvermögen Tabletten oder Kapseln zu schlucken  b. Erhöhungen und Reduktionen der Dosis waren nicht erlaubt.  c. Ein Wechsel der Darreichungsform während der Behandlung war nicht erlaubt.  d. sofern seitens Prüferärztin oder Prüferarzt vor Kenntnis der Ergebnisse einer direkten oder indirekten Testung auf <i>Clostridioides difficile</i> als notwendig erachtet  e. Wenn möglich, sollten die Patientinnen und Patienten keine zusätzlichen Arzneimittel ohne vorherige Rücksprache mit der Prüferärztin oder dem Prüferarzt einnehmen.  f. ausgenommen die Therapie erfolgte aufgrund eines primären Therapieversagens oder eines vermuteten Wiederauftretens der CDI nach dem initialen klinischen Ansprechen; es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine solche Begleitbehandlung erhalten haben</p> <p>CDI: Clostridium-difficile-Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie SUNSHINE ist eine randomisierte, einfach verblindete Phase-III-Studie zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit bestätigter CDI. Zwar waren die Prüferärztinnen und Prüferärzte verblindet. Jedoch waren die

Patientinnen und Patienten und deren Erziehungsberechtigte sowie Personen, die in die Dosierung, Verabreichung und Sammlung der Studienmedikation und Blutentnahme zur Messung der Wirkstoffkonzentration involviert waren, unverblindet. Die CDI-Diagnose umfasste zum einen den Nachweis von Toxin A, Toxin B oder toxischen Clostridioides-difficile-Stämmen im Stuhl innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung. Zum anderen mussten bei Patientinnen und Patienten < 2 Jahre eine wässrige Diarrhö und bei Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre mindestens 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden vor dem Screening aufgetreten sein.

Patientinnen und Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter Kolitis, toxischem Megakolon, Ileus oder vorausgegangener chronisch entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Somit liegen zu diesen Patientinnen und Patienten, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet der CDI umfasst sind, keine Daten vor.

Insgesamt wurden 148 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Fidaxomicin (N = 100) oder Vancomycin (N = 48) zugewiesen. Stratifizierungsfaktor war das Alter (< 2 Jahre,  $\geq 2$  bis < 6 Jahre,  $\geq 6$  bis < 12 Jahre und  $\geq 12$  bis < 18 Jahre).

In der Studie SUNSHINE wurden Fidaxomicin und Vancomycin in Tabletten- bzw. Kapselform oder in flüssiger Zubereitung verabreicht. Fidaxomicin war in Form von Filmtabletten oder als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar (siehe Abschnitt 2.3.1.1), Vancomycin in Form von Hartkapseln oder als Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Patientinnen und Patienten < 6 Jahre sowie Patientinnen und Patienten  $\geq 6$  Jahre, die keine Tabletten oder Kapseln schlucken konnten, wurden mit der Fidaxomicin-Suspension oder Vancomycin-Lösung behandelt. Die übrigen Patientinnen und Patienten erhielten Filmtabletten (Fidaxomicin) bzw. Hartkapseln (Vancomycin). Ein Wechsel der Darreichungsform war während der Studie nicht erlaubt.

Die Anwendung von Fidaxomicin erfolgte entsprechend der Fachinformation (Filmtabletten) [9] bzw. Anhang I der Produktinformation (Granulat) [8]. Die Gabe von Vancomycin erfolgte mit Einschränkungen bezüglich der Behandlung schwerer bzw. rezidivierender Verlaufsformen der CDI ebenfalls gemäß Fachinformation [10,11]. Die Anwendung der Vancomycin-Hartkapseln soll gemäß Fachinformation erst ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen. In der Studie SUNSHINE war die Gabe der Kapseln, sofern die Patientinnen und Patienten in der Lage waren, diese zu schlucken, bereits ab 6 Jahren erlaubt. Diese Einschränkung bleibt vor dem Hintergrund, dass vor Beginn der Studienmedikation eine Einschätzung zur Fähigkeit feste Arzneiformen zu schlucken erfolgte, für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Weiterhin fehlte die Option, gemäß Fachinformation grundsätzlich mögliche Dosiserhöhungen von Vancomycin bei schweren oder komplizierten Krankheitsverläufen ab einem Alter von

12 Jahren durchzuführen, sowie ein angepasstes Therapieregime bei mehrfachen Rezidiven einer CDI anzuwenden. Allerdings handelt es sich bei den genannten Therapieanpassungen um optionale Maßnahmen. Zudem durfte gemäß Studienprotokoll eine andere CDI-Therapie zusätzlich zur Studienmedikation verabreicht werden, wenn ein primäres Therapieversagen vorlag oder nach initialem Ansprechen ein Wiederauftreten der CDI vermutet wurde, sodass im Falle einer schweren Verlaufsform der CDI nicht von einer Unterbehandlung ausgegangen wird. Allerdings liegen keine Informationen dazu vor, ob und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten eine zusätzliche CDI-Behandlung erhalten haben. Potenziell waren aufgrund ihres Alters 4 Patientinnen und Patienten von der beschriebenen Einschränkung betroffen (siehe Tabelle 17).

Primärer Endpunkt war das bestätigte klinische Ansprechen, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen. Alle Endpunkte wurden nach Beendigung der Behandlung 30 Tage beobachtet. Die Nachbeobachtung wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als hinreichend lang angesehen.

### **Teilpopulationen der Studie SUNSHINE für Bewertung relevant**

Für die Fragestellung 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung sind jeweils Teilpopulationen der Studie SUNSHINE relevant. Zwar stellt der pU die Ergebnisse der von ihm gebildeten Teilpopulationen (siehe unten) dar, allerdings zieht er für die Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation heran. Dies begründet er damit, dass sich aus den von ihm zum Schweregrad des Krankheitsverlaufs (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf vs. Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf) post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen in der Gesamtpopulation über die von ihm betrachteten Endpunkte keine Effektmodifikation ergäbe und daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen gemäß Festlegung des G-BA übertragbar seien. Ein nicht signifikanter Interaktionstest ist allerdings nicht ausreichend, um auf eine Gleichheit der Teilpopulationen zu schließen. Beim Feststellen von Gleichheit handelt es sich vielmehr um eine Äquivalenzfragestellung, sodass ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest allein nicht das Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulation für Aussagen zur Teilpopulation rechtfertigt. Darüber hinaus zeigen sich insbesondere für den Endpunkt globale Heilung in den Teilpopulationen der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungsbedürftigem Krankheitsverlauf) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf) abweichende Effekte (siehe Tabelle 28). Daher wird für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung die jeweils relevante Teilpopulation herangezogen.

### **Operationalisierung der relevanten Teilpopulation durch den pU**

In der Studie SUNSHINE war gemäß Studienprotokoll keine Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Schweregrad der Erkrankung vorgesehen. Der pU hat die Patientinnen und Patienten daher post hoc der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) oder schwerem



und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) zugeordnet.

### ***Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulationen***

Die Zuordnung zu einem schweren Krankheitsverlauf basiert laut pU auf folgenden 3 Kriterien:

- Fieber ( $> 38,5^{\circ}$  C zu Studienbeginn),
- Leukozytose ( $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$  Leukozyten zu Studienbeginn) sowie
- erhöhtes Serumkreatinin (altersabhängig).

Hierzu weist der pU darauf hin, dass die Leitlinie zu CDI-Infektionen bei Erwachsenen und Kindern [12] keine Definition der Schweregrade einer CDI für Kinder liefert.

Der pU definiert einen schweren Krankheitsverlauf einer CDI bei Vorliegen von mindestens 1 der 3 oben genannten Kriterien in Anlehnung an die Empfehlung der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) für die Diagnose einer schweren CDI [13]. Statt der dort genannten Schwellenwerte für pathologische Serumkreatininwerte zieht der pU allerdings eine altersadaptierte Betrachtung der Schwellenwerte entsprechend der Empfehlung in [14] heran.

Als rekurrent definiert der pU die Krankheitsverläufe von Patientinnen und Patienten mit einer im elektronischen Prüfbogen erfassten Vorgeschichte einer Diarrhö mit bestätigter CDI.

Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Kriterium für einen schweren Krankheitsverlauf erfüllten und / oder mit der Vorgeschichte einer Diarrhö, ordnet der pU der Teilpopulation mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf (Fragestellung 2) zu.

Patientinnen und Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, ordnet der pU entsprechend der Teilpopulation mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf (Fragestellung 1) zu.

### ***Bewertung des Vorgehens des pU***

Es existiert derzeit kein Standard für die Einteilung der Schweregrade einer CDI bei Kindern und Jugendlichen [15]. In der Literatur werden diverse Faktoren genannt, die, in Ermangelung einer anderen Erklärung für diese Befunde, mit einem schweren Verlauf einer CDI korrelieren könnten [12,13,16-18].

Im European public Assessment Report (EPAR) werden zum Dossier des pU abweichende Kriterien zur Schweregradeinteilung herangezogen [19]. Diese umfassen die Anzahl an ungeformten Stuhlgängen pro Tag und Anzahl an Leukozyten zu Studienbeginn. Der Krankheitsverlauf wurde bei  $\geq 10$  ungeformten Stuhlgängen pro Tag und  $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$  Leukozyten, jeweils zu Studienbeginn, als schwer eingestuft. Wie viele Patientinnen und Patienten eine schwere Erkrankung gemäß dieser Einteilung haben, geht aus dem EPAR allerdings nur für eine andere pädiatrische Studie (OPT-80-206) hervor [19,20]. Auch in der

Erstbewertung von Fidaxomicin bei Erwachsenen [21] war für die dort eingeschlossenen Studien die Schweregradeinteilung anhand dieser Kriterien präspezifiziert. Dabei lagen in der Erstbewertung Ergebnisse für beide Schweregradeinteilungen vor: präspezifizierte Einteilung gemäß der im EPAR verwendeten Kriterien sowie eine Post-hoc-Einteilung analog zu der im vorliegenden Dossier. Beide Schweregradeinteilungen wurden in der Erstbewertung als gleichwertig akzeptiert. Allerdings konnte dort anhand der Ergebnisse geprüft werden, dass sich für die unterschiedlichen Einteilungen bei Erwachsenen keine abweichenden Ergebnisse zeigten.

Sowohl die vom pU als auch die im EPAR und in der Erstbewertung von Fidaxomicin herangezogenen Kriterien finden unterschiedlich kombiniert in den meisten in der Literatur vorgeschlagenen Definitionen Anwendung. Zwar ist aus inhaltlicher Sicht demnach keine der Definitionen zu bevorzugen. Allerdings liefert der pU keine Begründung zur Abweichung von den in der Erstbewertung und im EPAR herangezogenen Kriterien. Zudem legt er keine Sensitivitätsanalysen vor, die zeigen, dass die Ergebnisse bei unterschiedlichen Einteilungskriterien der Schweregrade robust sind.

Da Ergebnisse lediglich zu den Teilpopulationen nach Definition des pU vorliegen, wird diese in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede in der Definition (wie oben beschrieben) zu abweichenden Ergebnissen führen können. Damit ist die Aussagesicherheit der vorliegenden Ergebnisse eingeschränkt. Auf dieser Basis können daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie Charakteristika Kategorie	Fidaxomicin N <sup>a</sup> = 49	Vancomycin N <sup>a</sup> = 17
<b>SUNSHINE</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	7 (5)	7 (6)
Altersgruppen [Jahre], n (%)		
< 2	13 (26,5)	4 (23,5)
≥ 2–< 6	12 (24,5)	6 (35,3)
≥ 6–< 12	14 (28,6)	2 (11,8)
≥ 12–< 18	10 (20,4)	5 (29,4)
Geschlecht [w / m], %	51 / 49	53 / 47
wässrige Diarrhö <sup>b</sup> , n (%)	13 (100) <sup>c</sup>	4 (100) <sup>c</sup>
ungeformte Stuhlgänge <sup>d</sup> , MW (SD)	5,4 (4,6)	5,5 (5,6)
maximale Körpertemperatur <sup>e</sup> [°C], Median (Min; Max)	37,0 (35,9; 38,5)	37,1 (36,0; 38,5)
maximale Anzahl weißer Blutkörperchen <sup>e</sup> [10 <sup>9</sup> /l], Median (Min; Max)	7,26 (0,0; 14,4)	6,30 (0,6; 12,8)
Therapieabbruch <sup>f</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch <sup>g</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. bei Patientinnen und Patienten &lt; 2 Jahre erhoben</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. bei Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre erhoben</p> <p>e. höchster Wert innerhalb von 3 Tagen vor 1. Einnahme der Studienmedikation</p> <p>f. keine Angaben für die relevante Teilpopulation; Therapieabbruch in der Gesamtpopulation: 3 vs. 2 Patientinnen und Patienten</p> <p>g. keine Angaben für die relevante Teilpopulation; Studienabbruch in der Gesamtpopulation: 5 vs. 6 Patientinnen und Patienten; davon hatten 2 bzw. 4 Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation erhalten</p> <p>CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Bei vorliegenden Imbalancen in den Anteilen der Patientinnen und Patienten in den Altersgruppen ≥ 2 bis < 6 und ≥ 12 bis < 18 Jahre sowie insbesondere der Altersgruppe ≥ 6 bis < 12 waren die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen im Mittel 7 Jahre alt und zu etwa gleichen Teilen auf beide Geschlechter verteilt. Bei allen Patientinnen und Patienten < 2 Jahre lag eine wässrige Diarrhö vor. Die Anzahl an ungeformten Stuhlgängen bei den Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre war mit im Mittel etwa 5,5 ähnlich. Angaben zu Therapie- und Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SUNSHINE	ja	ja	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
a. Die Verblindung von behandelnden Personen gegenüber der Studienmedikation war nicht vollständig gewährleistet.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUNSHINE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Datenlage zum pädiatrischen Patientenkollektiv und Krankheitsbild insgesamt sehr limitiert sei. Trotz der lediglich 5 Patientinnen und Patienten, welche in deutsche Studienzentren eingeschlossen wurden, geht der pU von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Er begründet dies zum einen mit der ähnlichen Behandlungssituation im Rahmen der Studie SUNSHINE sowie zum anderen mit der lokalen Wirkung der Studienmedikamente im Darm, wodurch keine regionalen Unterschiede zu erwarten seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

#### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - globale Heilung

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie SUNSHINE Daten für die relevante Teilpopulation zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie	Endpunkte				
	Gesamtmortalität	Globale Heilung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
<b>SUNSHINE</b>	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja
a. Endpunkt nicht erhoben b. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie SUNSHINE CDI-Symptome als Endpunkt erhoben werden. Grundsätzlich wären Endpunkte zur Symptomatik potenziell für die vorliegende Bewertung relevant, es liegen aber weder weitergehende Informationen noch Auswertungen dazu vor.

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie	Studienebene	Endpunkte				
		Gesamtmortalität	Globale Heilung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
SUNSHINE	N	N	H <sup>a, b</sup>	– <sup>c</sup>	H <sup>a, d</sup>	H <sup>b</sup>
a. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die unvollständig beobachtet wurden b. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung c. Endpunkt nicht erhoben d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität als niedrig angesehen, was der Einschätzung des pU entspricht. Die Begründung hierfür weicht jedoch von der des pU ab, welcher das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt ansieht. Dagegen spricht, dass es einen unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten gibt, die unvollständig beobachtet wurden. Es ist jedoch aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für das zusätzliche Auftreten von Todesfällen davon auszugehen, dass die Ersetzung der fehlenden Werte als Non-Responder (lebend bis Studienende) adäquat ist.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Endpunkts globale Heilung aufgrund von fehlender Verblindung (sowohl bei Patientinnen und Patienten als auch ggf. bei Prüferärztinnen und Prüferärzten) bei subjektiver Endpunkterhebung sowie des unklaren Anteils ersetzter Werte als potenziell hochverzerrt eingestuft. Zwar fehlen für die relevanten Teilpopulationen Angaben zu Studienabbrüchen, jedoch ist für die Gesamtpopulation ein relevanter Unterschied an Studienabbrüchern zwischen den Behandlungsarmen (Fidaxomicin-Arm: n = 5 [5,0 %]; Vancomycin-Arm: n = 6 [12,5 %]) berichtet. Wie hoch der Anteil an durch Non-Response ersetzter Werte (nicht geheilt bis Studienende) ist, bleibt unklar.

Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs ist ebenfalls der unklare Anteil ersetzter Wert der Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial. Weiterhin gilt für diesen Endpunkt, dass ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial.

Abweichend hiervon stuft der pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte als niedrig ein. Zwar gibt er an, dass die Prüfärztinnen und Prüfärzte verblindet waren. Allerdings bestünde gemäß Modul 4 A Anhang 4-E die Möglichkeit einer unbeabsichtigten Entblindung angesichts der Merkmale von Studienmedikation und Studienpopulation. Nähere Angaben zur unbeabsichtigten Entblindung liegen nicht vor.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit**

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten als eingeschränkt einzustufen. Dies ist begründet in der Unsicherheit bei der Bildung der Teilpopulationen (siehe Abschnitt 2.3.1.2) sowie dem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte (ausgenommen Gesamtüberleben).

Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **2.3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum ergänzend dargestellten Endpunkt Sistieren der Diarrhö in Anhang B und Tabellen zu häufigen UEs in Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SUNSHINE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	49	3 (6,1)	17	0 (0)	2,52 [0,14; 46,44]; 0,376 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
globale Heilung	49	30 (61,2)	17	10 (58,8)	1,04 [0,66; 1,64] <sup>c</sup> ; 0,863
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	48	32 (66,7)	16	12 (75,0)	–
SUEs <sup>d</sup>	48	9 (18,8)	16	4 (25,0)	0,75 [0,27; 2,11]; 0,585
Abbruch wegen UEs <sup>e</sup>	48	0 (0)	16	1 (6,3)	0,12 [0,00; 2,71]; 0,107 <sup>b</sup>
<p>a. wenn nicht anders angegeben RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter</p> <p>b. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Da in einem Studienarm 0 Ereignisse auftraten, wurde in beiden Studienarmen der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses</p> <p>d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>e. Grund für den Abbruch war der PT Erbrechen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					



Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SUNSHINE</b>					
<b>Morbidity</b>					
Sistieren der Diarrhö <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	49	97,0 [39,0; 148,0] 34 (69,4)	17	100,0 [27,0; n. e.] 11 (64,7)	1,27 [0,63; 2,56] <sup>c</sup> ; 0,508
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter</p> <p>b. Dauer (erfasst in Stunden, Aufrundung nach <math>\geq 30</math> Minuten) ab der 1. Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö (Patientinnen und Patienten &lt; 2 Jahre) bzw. des letzten ungeformten Stuhlganges (Patientinnen und Patienten <math>\geq 2</math> Jahre bis &lt; 18 Jahre), jeweils am Tag vor den ersten 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö bzw. mit &lt; 3 ungeformten Stuhlgängen und Andauern bis zum Ende der Behandlungsphase</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der Unsicherheit bei der Bildung der Teilpopulationen und des mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben hohen endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzials – wie in Abschnitten 2.3.1.2 und 2.3.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## Mortality

### Gesamtmortality

In der Studie SUNSHINE wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern dem Vorgehen des pU, als dieser auf Basis der Gesamtpopulation zur gleichen Einschätzung kommt.

## **Morbidität**

### ***Globale Heilung***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt globale Heilung war definiert als klinisches Ansprechen am oder 2 Tage nach Behandlungsende und einem Anhalten bis zum Ende der Studie (30 Tage nach Behandlungsende), also ohne einen Nachweis des Wiederauftretens der Erkrankung. Das klinische Ansprechen war in Abhängigkeit des Alters wie folgt definiert:

- bei Patientinnen und Patienten < 2 Jahre als Abwesenheit von wässrigen Durchfällen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und Beibehaltung des Zustandes bis zum Therapieabbruch bzw. Erhebungszeitpunkt
- bei Patientinnen und Patienten  $\geq$  2 Jahre bis < 18 Jahre als Verbesserung in Anzahl und Beschaffenheit des Stuhlgangs, bestimmt anhand von weniger als 3 ungeformten Stuhlgängen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung und Beibehaltung des Zustandes bis zum Therapieabbruch bzw. Erhebungszeitpunkt

Bei Wiederauftreten der Durchfälle in einem größeren Ausmaß als dem am Behandlungsende vermerkten wurden die Stühle auf toxischen Clostridioides-difficile-Stämme getestet. Ausschließlich Krankheitsverläufe von Patientinnen und Patienten mit einem positiven Erregernachweis wurden als rekurrent definiert.

Der Endpunkt wurde für alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet.

#### *Ergebnis*

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies zeigt sich ebenfalls im Ergebnis der ergänzend dargestellten Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö. Allerdings liegt für den Endpunkt globale Heilung eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Jungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fidaxomicin. Für Mädchen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Jungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Für Mädchen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist damit für Mädchen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die vorliegende Effektmodifikation nicht betrachtet und auf Basis der Gesamtpopulation der Studie SUNSHINE (siehe Tabelle 28 in Anhang A) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt globale Heilung ableitet. Die Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö schließt der pU als separaten Endpunkt in seine Bewertung ein.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie SUNSHINE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau der von ihm betrachteten UE-Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### ***Abbruch wegen UEs***

In der relevanten Teilpopulation brach 1 Patientin oder Patient im Vancomycin-Arm die Therapie aufgrund des UE Erbrechen ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau der von ihm betrachteten UE-Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 2 Jahre /  $\geq 2$  bis < 6 Jahre /  $\geq 6$  bis < 12 Jahre /  $\geq 12$  bis < 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 14 stellt die Subgruppenergebnisse von Fidaxomicin im Vergleich mit Vancomycin dar.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>SUNSHINE</b>						
<b>Morbidity</b>						
globale Heilung						
Geschlecht						
männlich	24	11 (45,8)	8	7 (87,5)	0,52 [0,32; 0,87] <sup>b</sup>	0,013
weiblich	25	19 (76,0)	9	3 (33,3)	2,27 [0,88; 5,88] <sup>b</sup>	0,089
Gesamt					Interaktion:	0,007
a RR, KI und p-Wert sowie p-Wert der Interaktionstestung aus logistischen Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht						
b. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

## Morbidity

### Globale Heilung

Für den Endpunkt globale Heilung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Jungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Fidaxomicin, während sich für Mädchen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Daraus ergibt sich für Jungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Für Mädchen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist damit für Mädchen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, für den sich, basierend auf der Gesamtpopulation der Studie SUNSHINE, keine relevanten Effektmodifikationen ergeben.

### 2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

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

### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den berücksichtigten Endpunkt zur Morbidität**

Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkt zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob er schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Globale Heilung***

Der Endpunkt globale Heilung wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies ergibt sich aus dem zu Studienbeginn in der Teilpopulation zur Fragestellung 1 vorliegenden Krankheitsverlauf, der zwar behandlungspflichtig, allerdings als mild eingestuft wird.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation der Studie SUNSHINE die globale Heilung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Fidaxomicin vs. Vancomycin Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	6,1 % vs. 0 % 2,52 [0,14; 46,44]; p = 0,376	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
globale Heilung Geschlecht männlich	45,8 % vs. 87,5 % 0,52 [0,32; 0,87]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
weiblich	76,0 % vs. 33,3 % 2,27 [0,88; 5,88]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs <sup>c</sup>	18,8 % vs. 25,0 % 0,75 [0,27; 2,11]; p = 0,585	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	0 % vs. 6,3 % 0,12 [0,00; 2,71]; p = 0,107	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (<math>KI_o</math>)  c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können  d. Lediglich 1 Patientin oder Patient im Vancomycin-Arm brach die Therapie aufgrund des UE Erbrechen ab.  KI: Konfidenzintervall; <math>KI_o</math>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: globale Heilung Geschlecht: männlich Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich für Jungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß gering für Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin in der Endpunktkategorie Morbidität.

Zusammenfassend gibt es für Jungen ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Für Mädchen ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte pädiatrische Patientenpopulation, unabhängig von der Einstufung des Krankheitsverlaufs, ableitet. Darüber hinaus zieht der pU in seiner Ableitung des Zusatznutzens Versorgungsdaten und in vitro-Daten zur Resistenzentwicklung heran, wertet diese allerdings nicht systematisch aus. Davon unabhängig gibt der pU an, dass Fidaxomicin eine Alternative zu Vancomycin darstelle und die Entwicklung innovativer Therapiemöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig sei. Diese Aussagen sind allerdings nicht relevant für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, sondern für die der Zulassung. Schließlich ist auch zu erwarten, dass sich relevante Unterschiede in der Resistenz auch im Endpunkt globale Heilung widerspiegeln.

## 2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fidaxomicin (Stand zum 03.02.2020)
- bibliografische Recherche zu Fidaxomicin (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fidaxomicin (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fidaxomicin (letzte Suche am 03.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fidaxomicin (letzte Suche am 19.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.4.1.1 Eingeschlossene Studien**

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Fidaxomicin besteht aus der RCT SUNSHINE (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 2.3.1.1). Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In die Studie SUNSHINE wurden neben Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf auch solche mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf eingeschlossen. Zur Definition eines schweren bzw. rekurrenten Krankheitsverlaufs siehe Abschnitt 2.3.1.2.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Teilpopulation mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf für die Fragestellung 2 herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU stellt zwar die Ergebnisse für beide Teilpopulationen dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht er jedoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

#### **2.4.1.2 Studiencharakteristika**

Zur Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der eingeschlossenen Studie SUNSHINE siehe Abschnitt 2.3.1.2.

#### **Für die Bewertung relevante Teilpopulation**

Für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Teilpopulation mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf relevant. Zur Bildung dieser Teilpopulation siehe Abschnitt 2.3.1.2.

#### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 17 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.



Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie Charakteristika Kategorie	Fidaxomicin N <sup>a</sup> = 51	Vancomycin N <sup>a</sup> = 31
<b>SUNSHINE</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	7 (5)	6 (4)
Altersgruppen [Jahre], n (%)		
< 2	7 (13,7)	6 (19,4)
≥ 2–< 6	21 (41,2)	10 (32,3)
≥ 6–< 12	13 (25,5)	11 (35,5)
≥ 12–< 18	10 (19,6)	4 (12,9)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	39 / 61
Episode einer Diarrhö in der Vorgeschichte <sup>b</sup> , n (%)	35 (68,6) <sup>c</sup>	14 (45,2) <sup>c</sup>
mit bestätigter CDI	28 (54,9)	13 (41,9)
1 Episode	21 (41,2)	8 (25,8)
2 Episoden	5 (9,8)	4 (12,9)
≥ 3 Episoden	2 (3,9)	1 (3,2)
ohne bestätigte CDI	6 (11,8)	0 (0)
unbekannter CDI-Nachweis	1 (2,0)	1 (3,2)
wässrige Diarrhö <sup>d</sup> , n (%)	7 (100) <sup>e</sup>	6 (100) <sup>e</sup>
ungeformte Stuhlgänge <sup>e</sup> , MW (SD)	7,2 (7,4)	6,3 (5,6)
maximale Körpertemperatur <sup>f</sup> [ C], Median (Min; Max)	37,95 (36,2; 40,7)	38,7 (36,5; 40,6)
maximale Anzahl weißer Blutkörperchen <sup>f</sup> [10 <sup>9</sup> /l], Median (Min; Max)	6,44 (0,2; 26,2)	6,61 (0,1; 31,7)
erhöhtes Serumkreatinin <sup>g</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch <sup>h</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch <sup>i</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. bei Patientinnen und Patienten &lt; 2 Jahre erhoben</p> <p>e. bei Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre erhoben; bei 1 Patientin oder 1 Patient pro Behandlungsarm war die Anzahl unbekannt</p> <p>f. höchster Wert innerhalb von 3 Tagen vor 1. Einnahme der Studienmedikation; bei 1 Person im Fidaxomicin-Arm und 2 Personen im Vancomycin-Arm war die Körpertemperatur bzw. maximale Anzahl weißer Blutkörperchen unbekannt</p> <p>g. altersadaptierte Betrachtung der Kreatinin-Schwellenwerte [24]</p> <p>h. keine Angaben für die relevante Teilpopulation; Therapieabbruch in der Gesamtpopulation: 3 vs. 2 Patientinnen und Patienten</p> <p>i. keine Angaben für die relevante Teilpopulation; Studienabbruch in der Gesamtpopulation: 5 vs. 6 Patientinnen und Patienten; davon hatten 2 bzw. 4 Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation erhalten</p> <p>CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 7 bzw. 6 Jahre alt und zu etwa einem Drittel weiblich. Bei allen Patientinnen und Patienten < 2 Jahre lag eine wässrige Diarrhö vor. In der Altersgruppe  $\geq 2$  Jahre lag die Anzahl an ungeformten Stuhlgängen im Mittel bei etwa 7 bzw. 6.

Wie in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben, gibt der pU an, die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit einem schweren Krankheitsverlauf zuzuordnen, wenn mindestens 1 der 3 von ihm gewählten Kriterien zur Schweregradeinteilung erfüllt ist (Fieber, Leukozytose sowie erhöhtes Serumkreatinin). Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin liegen allerdings weder für die Gesamtpopulation noch für die relevante Teilpopulation vor. Mindestens bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vancomycin-Arm lag Fieber gemäß der in Abschnitt 2.3.1.2 gegebenen Definition vor, im Fidaxomicin-Arm lag die maximale Körpertemperatur im Median leicht unterhalb des Schwellenwerts. Ebenfalls lag nicht bei allen Patientinnen und Patienten eine Leukozytose ( $> 15\,000/\text{mm}^3$  Leukozyten zu Studienbeginn) vor. Auch wenn damit eine eindeutige Zuordnung gemäß der vom pU gewählten Definition nicht möglich ist, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für die Zuordnung in die Patientenpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf mindestens 1 der herangezogenen Kriterien erfüllten. Zudem werden der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung auch Patientinnen und Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zugeordnet, die nicht zwangsläufig eine schwere Erkrankung haben. Daher wird davon ausgegangen, dass die vom pU gebildete Teilpopulation das Patientenkollektiv für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf) hinreichend abbildet.

Angaben zu Studien- und Therapieabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

### **Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Zur Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) siehe Tabelle 9 in Abschnitt 2.3.1.2.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 2.3.1.2.

## **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte sind in Abschnitt 2.3.2.1 dargestellt. Tabelle 18 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie SUNSHINE Daten für die relevante Teilpopulation zur Verfügung stehen.

Tabelle 18: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Globale Heilung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
SUNSHINE	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja <sup>c</sup>	ja	ja
<p>a. betrachtet wird das folgende Ereignis (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“</p> <p>b. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie SUNSHINE CDI-Symptome erhoben werden. Grundsätzlich wären Endpunkte zur Symptomatik potenziell für die vorliegende Bewertung relevant, es liegen aber weder weitergehende Informationen noch Auswertungen dazu vor.

#### 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 19 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 19: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Globale Heilung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
<b>SUNSHINE</b>	N	N	H <sup>b, c</sup>	_ <sup>d</sup>	H <sup>b, e</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>b, c</sup>
<p>a. betrachtet wird das folgende Ereignis (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“</p> <p>b. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die unvollständig beobachtet wurden</p> <p>c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität als niedrig angesehen, was der Einschätzung des pU entspricht. Die Begründung hierfür weicht jedoch von der des pU ab, welcher das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt ansieht. Dagegen spricht, dass es einen unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten gibt, die unvollständig beobachtet wurden. Es ist jedoch aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für das zusätzliche Auftreten von Todesfällen davon auszugehen, dass die Ersetzung der fehlenden Werte als Non-Responder (lebend bis Studienende) adäquat ist.

Weiterhin werden die Ergebnisse der Endpunkte globale Heilung und Erkrankungen des Nervensystems (UEs) aufgrund von fehlender Verblindung (sowohl bei Patientinnen und Patienten als auch ggf. bei Prüferinnen und Prüfern) bei subjektiver Endpunkterhebung sowie des unklaren Anteils ersetzter Werte als potenziell hochverzerrt eingestuft. Zwar fehlen für die relevanten Teilpopulationen Angaben zu Studienabbrüchen, jedoch ist für die Gesamtpopulation ein relevanter Unterschied an Studienabbrechern zwischen den Behandlungsarmen (Fidaxomicin-Arm: n = 5 [5,0 %]; Vancomycin-Arm: n = 6 [12,5 %]) berichtet. Wie hoch der Anteil an durch Non-Response ersetzter Werte (nicht geheilt bis Studienende) ist, bleibt unklar. Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs ist ebenfalls der unklare Anteil ersetzter Wert der Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial. Weiterhin gilt für diesen Endpunkt, dass ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch

wegen UEs ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial.

Abweichend hiervon schließt der pU den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems nicht in seine Bewertung ein und stuft das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte als niedrig ein. Zwar gibt er an, dass die Prüfärztinnen und Prüfärzte verblindet waren. Allerdings bestünde gemäß Modul 4 A Anhang 4-E die Möglichkeit einer unbeabsichtigten Entblindung angesichts der Merkmale von Studienmedikation und Studienpopulation. Nähere Angaben zur unbeabsichtigten Entblindung liegen nicht vor.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit**

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten als eingeschränkt einzustufen. Dies ist begründet in der Unsicherheit bei der Bildung der Teilpopulationen (siehe Abschnitt 2.3.1.2) sowie dem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte (ausgenommen Gesamtüberleben).

Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **2.4.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 20 und Tabelle 21 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin bei Patientinnen und Patienten mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum ergänzend dargestellten Endpunkt Sistieren der Diarrhö in Anhang B und Tabellen zu häufigen UEs in Anhang C dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>SUNSHINE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	51	0 (0)	31	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
globale Heilung	51	37 (72,5)	31	12 (38,7)	1,89 [1,16; 3,03] <sup>b</sup> ; 0,009
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs <sup>c</sup> (ergänzend dargestellt)	50	40 (80,0)	28	21 (75,0)	–
SUEs <sup>c</sup>	50	15 (30,0)	28	8 (28,6)	1,05 [0,51; 2,16]; 0,895
Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	50	1 (2,0)	28	0 (0)	1,71 [0,07; 40,53]; 0,573 <sup>e</sup>
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	50	9 (18,0)	28	0 (0)	OR: 8,19 [1,58; ∞]; 0,014 <sup>f</sup>
<p>a. RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter</p> <p>b. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses</p> <p>c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>d. Grund für den Abbruch war der PT Kolitis.</p> <p>e. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Da in einem Studienarm 0 Ereignisse auftraten, wurde in beiden Studienarmen der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.</p> <p>f. eigene Berechnung mittels SAS 9.4 (Prozedur „proc logistic“, Statement „exact“, Option „exact“), exakte bedingte logistische Regression nach [25]; 1-seitiger p-Wert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SUNSHINE</b>					
<b>Morbidity</b>					
Sistieren der Diarrhö <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	51	42,0 [23,0; 143,0] 40 (78,4)	31	102,0 [45,0; 172,0] 21 (67,7)	1,41 [0,83; 2,44] <sup>c</sup> ; 0,209
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter</p> <p>b. Dauer (erfasst in Stunden, Aufrundung nach <math>\geq 30</math> Minuten) ab der 1. Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Episode einer wässrigen Diarrhö (Patientinnen und Patienten &lt; 2 Jahre) bzw. des letzten ungeformten Stuhlganges (Patientinnen und Patienten <math>\geq 2</math> Jahre bis &lt; 18 Jahre), jeweils am Tag vor den ersten 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne wässrige Diarrhö bzw. mit &lt; 3 ungeformten Stuhlgängen und Andauern bis zum Ende der Behandlungsphase</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der Unsicherheit bei der Bildung der Teilpopulationen und des mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials – wie in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.4.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## Mortality

### Gesamtmortality

In der Studie SUNSHINE wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben trat in der relevanten Teilpopulation kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern dem Vorgehen des pU, als dieser auf Basis der Gesamtpopulation zur gleichen Einschätzung kommt.

## **Morbidität**

### ***Globale Heilung***

#### *Operationalisierung*

Zur Operationalisierung der globalen Heilung siehe Abschnitt 2.3.2.3.

#### *Ergebnis*

Für den Endpunkt globale Heilung zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fidaxomicin. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt globale Heilung ableitet. Die Zeit bis zum Sistieren der Diarrhö schließt der pU als separaten Endpunkt in seine Bewertung ein.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie SUNSHINE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau der von ihm betrachteten UE-Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Abbruch wegen UEs***

In der relevanten Teilpopulation brach 1 Patientin oder Patient im Fidaxomicin-Arm die Therapie aufgrund des UE Kolitis ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau der von ihm betrachteten UE-Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.



### ***Spezifische UEs***

#### *Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fidaxomicin. Im vorliegenden Fall führt die Schätzung des relativen Risikos (RR) unter Verwendung der Stetigkeitskorrektur von 0,5 für alle Zellen der entsprechenden Vierfeldertafel nicht zu einem sinnvoll interpretierbaren 95 %-Konfidenzintervall. Um trotzdem Aussagen über das Ausmaß des beobachteten Effekts machen zu können, wird das RR mittels einer exakten Schätzung für das Odds Ratio approximiert (siehe Tabelle 20). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems nicht heranzieht und in der Gesamtschau der von ihm betrachteten UE-Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### **2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 2 Jahre / ≥ 2 bis < 6 Jahre / ≥ 6 bis < 12 Jahre / ≥ 12 bis < 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Gemäß der oben beschriebenen Methodik wurde keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

#### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

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

#### **2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 22).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den berücksichtigten Endpunkt zur Morbidität**

Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkt zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob er schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Globale Heilung***

Der Endpunkt globale Heilung wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies ergibt sich aus dem zu Studienbeginn in der Teilpopulation zur Fragestellung 2 vorliegenden Schweregrad der Erkrankung, abgebildet in einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf. Allerdings basiert die Schweregradeinteilung überwiegend auf Laborwerten, die zunächst keine Auskunft über die Schwere der Symptomatik liefern (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Weitere Angaben zur Schwere der Symptomatik liegen nicht vor.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser die Zuordnung zur Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht auf Basis der relevanten Teilpopulation, sondern der Gesamtpopulation der Studie SUNSHINE vornimmt.

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Fidaxomicin vs. Vancomycin Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0 % –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
globale Heilung	72,5 % vs. 38,7 % 1,89 [1,16; 3,03]; 0,53 [0,33; 0,86] <sup>c</sup> ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs <sup>d</sup>	30,0 % vs. 28,6 % 1,05 [0,51; 2,16]; p = 0,895	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs <sup>e</sup>	2,0 % vs. 0 % 1,71 [0,07; 40,53]; p = 0,573	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	18,0 % vs. 0 % OR: 8,19 [1,58; ∞]; OR: 0,12 [0; 0,63] <sup>f</sup> p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>e. Lediglich 1 Patientin oder Patient im Fidaxomicin-Arm brach die Therapie aufgrund des UE Kolitis ab.</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 23 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 23: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: globale Heilung Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems (UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver und ein negativer Effekt für Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin. Auf der positiven Seite zeigt sich für den Endpunkt globale Heilung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht auf der negativen Seite für das spezifische UE Erkrankungen des Nervensystems ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß.

Da der Endpunkt globale Heilung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet wird, während es sich bei dem beobachteten negativen Effekt um eine nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung handelt, wird davon ausgegangen, dass der negative Effekt den positiven Effekt bei der globalen Heilung nicht infrage stellt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vancomycin.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte pädiatrische Patientenpopulation, unabhängig von der Einstufung des Krankheitsverlaufs, ableitet. Darüber hinaus zieht der pU in seiner Ableitung des Zusatznutzens Versorgungsdaten und in vitro-Daten zur Resistenzentwicklung heran, wertet diese allerdings nicht systematisch aus. Davon unabhängig gibt der pU an, dass Fidaxomicin eine Alternative zu Vancomycin darstelle und die Entwicklung innovativer Therapiemöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig sei. Diese Aussagen sind allerdings nicht relevant für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, sondern für die der Zulassung. Schließlich ist auch zu erwarten, dass sich relevante Unterschiede in der Resistenz auch im Endpunkt globale Heilung widerspiegeln.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 24 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 24: Fidaxomicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Metronidazol oder <b>Vancomycin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Mädchen: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Vancomycin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.</p> <p>c. Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung. Im vorliegenden Dokument wird durchgängig die Bezeichnung CDI verwendet.</p> <p>CDAD: Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö; CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung CDI, auch unter der Bezeichnung CDAD bekannt, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Fidaxomicin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von CDI bei Kindern und Jugendlichen angewendet [8].

Gemäß den Angaben des G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren betrachtet. Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2)

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Wirkstoffen für Kinder und Jugendliche mit CDI, die zu einer Heilung der Erkrankung führen und die das Auftreten von Rezidiven und zusätzlichen Nebenwirkungen vermeiden.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

###### **Schritt 1) Anzahl der Fälle mit CDI bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre**

Der pU ermittelt 595 Fälle einer CDI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 20 Jahren für das Jahr 2017 anhand von Diagnosedaten der Krankenhäuser über eine Datenbankabfrage beim Statistischen Bundesamt anhand der ICD-10-GM (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification) Diagnose A04.7- [26].

### **Schritt 2) Anteil der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit einem milden behandlungspflichtigen bzw. einem schweren und /oder rekurrenten Krankheitsverlauf der CDI**

Mangels Daten für den Anteil der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit einem milden behandlungspflichtigen bzw. einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf in der Literatur, greift der pU auf die Studie SUNSHINE zurück (siehe Modul 4 A). Er verwendet daraus einen Anteil von 45 % der Patientinnen und Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf und 55 % der Patientinnen und Patienten mit einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf.

### **Schritt 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit einem milden behandlungspflichtigen bzw. einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf der CDI**

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen bzw. mit einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf kann nicht unmittelbar auf die Diagnosedaten der Krankenhäuser angewendet werden, da es sich bei den Diagnosedaten der Krankenhäuser um die Anzahl an Fällen handelt. Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit einem milden behandlungspflichtigen bzw. einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf zu ermitteln, trifft der pU die vereinfachende Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf jeweils 2 Krankheitsepisoden aufweisen. Er geht davon aus, dass das Risiko für ein Rezidiv mit jedem weiteren Rezidiv steigt, sodass der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine rezidivierende Erkrankung haben, multiple Rezidive aufweist und somit die überwiegende Anzahl an Fällen verursacht. Er nimmt an, dass diejenigen mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf hingegen nur 1 Krankheitsepisode aufweisen.

Unter Berücksichtigung der Verteilung der Schweregrade in einem Verhältnis von 45 % zu 55 % (Schritt 2) sowie der Annahme von 2 Episoden je Patientin bzw. Patient mit einem schweren und / oder rezidivierten Krankheitsverlauf, können laut pU die 595 Fälle (Schritt 1) insgesamt 384 Patientinnen und Patienten zugeordnet werden. Demnach entfallen 173 Patientinnen und Patienten (je 1 Episode) auf die Patientenpopulation mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf. 211 Patientinnen und Patienten (je 2 Episoden, entspricht 422 Fällen) entfallen auf die Patientenpopulation mit einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf.

### **Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit einer CDI in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,6 % [27,28] ermittelt der pU eine Anzahl von insgesamt 337 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, von denen 152 einen milden behandlungspflichtigen (Fragestellung 1) und 185 einen schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf (Fragestellung 2) aufweisen.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden Unsicherheiten in den verwendeten Quellen und getroffenen Annahmen beschrieben.

#### ***Zu Schritt 1:***

Wie der pU selbst darstellt liegen bei diesem Vorgehen folgende Limitationen vor:

- Die Anzahl an Fällen entspricht nicht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit CDI.
- Durch die Einbeziehung der 18- bis < 20-Jährigen liegt eine geringfügige Überschätzung der Anzahl der Fälle vor.
- Die CDI tritt besonders häufig bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Primärerkrankung auf. Es ist nicht quantifizierbar, inwiefern in den Daten der Krankenhausstatistik des statischen Bundesamtes die Nebendiagnosen erfasst sind bzw. ob eine CDI bei einer schweren Grunderkrankung jeweils als Nebendiagnose erfasst ist. Dies kann tendenziell zu einer Unterschätzung der Fälle bzw. Patientenzahl führen.
- Dadurch, dass keine Daten für die CDI im ambulanten Sektor vorliegen, handelt es sich um eine Unterschätzung der Fälle bzw. Patientenzahl. Es wird vom pU angenommen, dass eine ambulant erworbene CDI insbesondere bei den Kindern mit einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf trotzdem im Rahmen eines stationären Aufenthaltes behandelt wird.

Außerdem bezieht der pU die Diagnosedaten der Krankenhäuser ausschließlich anhand der ICD-10-GM Diagnose A04.7- ein, eine rekurrente Infektion mit *Clostridioides difficile* wird aber auch mit dem Zusatzcode U69.40! codiert [29]. Es ist davon auszugehen, dass dieser Zusatzcode nicht berücksichtigt wurde.

Insgesamt ist in diesem Schritt von einer Unterschätzung auszugehen, da einerseits unklar ist, ob die Nebendiagnosen miterfasst wurden und andererseits Patientinnen und Patienten in ambulanter Behandlung untererfasst sind. Hierbei handelt es sich vermutlich überwiegend um Patientinnen und Patienten mit einer leichten Verlaufsform.

#### ***Zu Schritt 2:***

Die Verteilung der Schweregrade entnimmt der pU einer klinischen Studie. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen. Zudem kann, wie der pU bereits beschreibt, in der Literatur keine einheitliche Definition zur Einteilung in Schweregrade der CDI bei Kindern identifiziert werden [15]. Somit ist der verwendete Anteil in Schritt 2 mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zu Schritt 3:***

Die Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf jeweils 2 Krankheitsepisoden aufweisen, ist unsicher. Wie er selbst beschreibt, steigt das Risiko für ein Rezidiv mit jedem weiteren Rezidiv an [30].



Demnach könnten solche Patientinnen und Patienten auch mehr als 2 Krankheitsepisoden aufweisen.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die beiden Fragestellungen unter Berücksichtigung der vom pU getroffenen Annahmen und beschriebenen Limitationen unterschätzt. Insbesondere die nicht einbezogenen Patientinnen und Patienten in ambulanter Behandlung, welche vermutlich eher eine leichte Verlaufsform aufweisen, führen zu einer Untererfassung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet insgesamt in den kommenden Jahren eine gleichbleibende Patientenzahl unter Berücksichtigung einer einerseits potenziell leicht steigenden Anzahl an CDI-Fällen aber andererseits ersten Hinweisen eines Rückgangs der CDI durch Implementierung von Antibiotic Stewardship-Programmen.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für die Fragestellung 1 nach Geschlecht in die Teilpopulationen Jungen und Mädchen unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation für die Fragestellung 1 liegen im Dossier keine Angaben vor.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende(n) zweckmäßige(n) Vergleichstherapie(n) benannt:

- Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1): Metronidazol oder Vancomycin
- Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2): Vancomycin

Die Darstellung der Kosten bezieht sich im Folgenden auf 1 Fall bzw. 1 Krankheitsepisode. Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient können abweichend zu den Angaben des pU pro Fall für alle Arzneimittel höher ausfallen, wenn pro Patientin bzw. Patient mehrere Behandlungszyklen pro Jahr anfallen.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Fidaxomicin, Metronidazol und Vancomycin entsprechen den Fachinformationen [8,9,31-34]. Demnach beträgt die Behandlungsdauer für

Fidaxomicin und Vancomycin jeweils 10 Tage und für Metronidazol in der Regel 7 Tage. Bei Vancomycin kann sich die Behandlungsdauer bei Vorliegen von mehrfachen Rezidiven pro Episode verlängern [8,34].

### 3.2.2 Verbrauch

Für Fidaxomicin setzt der pU eine Spanne für den Verbrauch an. Für die Untergrenze setzt er für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12,5 kg für das Granulat als Suspension zum Einnehmen [8] korrekt einen minimalen Verbrauch für Kinder mit einem Körpergewicht unter 4 kg von 40 mg 2-mal täglich an. Für die Obergrenze in Tablettenform setzt er korrekt gemäß der Fachinformation einen Verbrauch von 200 mg 2-mal täglich für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg an [9]. Zu beachten ist allerdings, dass vom pU keine Zwischenstufen betrachtet werden. Beispielsweise kann sich bei Kindern, die zwischen 9,0 und unter 12,5 kg wiegen, ein Verbrauch von 2-mal täglich 160 mg des Granulats als Suspension ergeben [8]. Außerdem können Kinder und Jugendliche ab 12,5 kg Körpergewicht laut pU bei Schluckschwierigkeiten auch das Granulat einnehmen.

Für Metronidazol liegen unterschiedliche Fachinformationen mit teilweise abweichenden Dosierungsempfehlungen vor. Der pU berechnet den Verbrauch für 2 Altersklassen (Neugeborene < 8 Wochen und Jugendliche ab 12 Jahren) als Minimum und Maximum einer Spanne. Die Untergrenze bildet er für Säuglinge bis < 8 Wochen in Form einer Infusion unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts eines neugeborenen Mädchens von 3,39 kg [35] und einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht. Es ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von 50,85 mg täglich [32]. Er beschreibt, dass Tabletten für Kinder unter 6 Jahren bzw. Kinder, die noch keine oralen Arzneimittel schlucken können, nicht geeignet sind [31,36,37]. Das ist nachvollziehbar. Außerdem ist zu beachten, dass für Jungen im Alter von 5 Jahren mit einem Gewicht von durchschnittlich 19,05 kg [35] und einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht [32] ein höherer Tagesverbrauch von 571,5 mg entstehen kann, wenn Metronidazol in Infusionsform verabreicht wird.

Die Obergrenze für Metronidazol bildet er für die Altersklasse ab 12 Jahren in Tablettenform ausgehend von einem täglichen Verbrauch von 1500 mg über 7 Tage hinweg. Er beschreibt, dass er sich aufgrund der uneinheitlichen Angaben in den Fachinformationen an das Update von 2017 der Empfehlungen der Leitlinie Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children von McDonald et al. [12] hält. In der Leitlinie lässt sich abweichend ein täglicher Verbrauch von 1500 mg bis 2000 mg für 10 Tage finden. Laut einer Fachinformation [31] kann sich darüber hinaus, ausgehend von der Annahme, dass Kinder ab 6 Jahren Tabletten einnehmen können, auch ein geringerer Verbrauch der Tabletten ergeben: So ergibt sich bei einem 6-jährigen Mädchen mit einem Körpergewicht von durchschnittlich 21,35 kg [31,35] und einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht ein Verbrauch von 427 mg täglich für 10 Tage.

Für Vancomycin berechnet der pU den Verbrauch für 2 Altersklassen (unter 12-Jährige und über 12-Jährige) sowie getrennt nach mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf und

nach schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf. Er gibt für die beiden Verlaufsformen jeweils eine Spanne an, bestehend aus einer Lösung zum Einnehmen (Untergrenze, für unter 12-Jährige) und Hartkapseln (Obergrenze, für über 12-Jährige). Für beide Verlaufsformen setzt der pU als Untergrenze unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts eines neugeborenen Mädchens von 3,39 kg [35] und einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht 4-mal täglich korrekt einen Verbrauch von 135,6 mg täglich für die Altersklasse unter 12-Jährige an [33]. Für die milde behandlungspflichtige Verlaufsform in der Altersklasse ab 12 Jahren setzt er Hartkapseln mit einem täglichen Verbrauch von 500 mg an [34]. Wie der pU beschreibt, kann für diese Verlaufsform und die Altersklasse ab 12 Jahren auch die orale Einnahme der Lösung erfolgen [33]. Die Einnahme der Lösung berücksichtigt er später allerdings nicht weiter, obwohl diese wirtschaftlicher ist als die Einnahme der Hartkapseln. Für den schweren Verlauf setzt er korrekt einen täglichen Verbrauch von 2000 mg [8] für 10 Tage an. Bei Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Rezidiven kann der Verbrauch pro Episode abweichen.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fidaxomicin (Tabletten) und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2020 wieder. Das Granulat von Fidaxomicin ist zum aktuellen Stand vom 15.04.2020 nicht in der Lauer-Taxe gelistet.

Der pU berücksichtigt keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag von Metronidazol 500 mg/100 ml als Infusion. Außerdem setzt er 7-mal die Packung mit 1 Infusion als Obergrenze an. Die Gabe einer 10er-Packung ist jedoch wirtschaftlicher.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass den Fachinformationen [8,9,31-34] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Dies ist überwiegend nachvollziehbar. Für Vancomycin als Lösung zum Einnehmen sollten regelmäßige Blutuntersuchungen, Urinuntersuchungen, sowie Leber- und Nierenfunktionstests durchgeführt werden [33].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Fidaxomicin und die zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten jeweils ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Angaben beziehen sich auf 1 Fall bzw. 1 Episode.

Für Fidaxomicin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Fall bzw. Episode in Höhe von 1737,88 € bis 1906,10 €. Bei Rückfällen kann sich die Behandlungsdauer verlängern und es entstehen entsprechend höhere Kosten pro Fall bzw. Episode.

Die Angaben des pU für die Untergrenze von Fidaxomicin sind plausibel. Unter der Annahme der vom pU angegebenen Kosten für das Granulat, das bis zu dem Stand 15.04.2020 nicht in der Lauer-Taxe aufgelistet ist, ist die Obergrenze der Kosten unterschätzt. Bei der Therapie von Kindern, die zwischen 9,0 und unter 12,5 kg wiegen und mit dem Granulat behandelt werden, können sich aufgrund des damit verbundenen Verbrauchs [8] Jahrestherapiekosten von bis zu 7624,40 € ergeben.

Die Kosten für die Untergrenze von Metronidazol liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es ist aber zu beachten, dass ggf. auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen können unter der Annahme, dass Kinder ab 6 Jahren Tabletten einnehmen können. Die Jahrestherapiekosten für Metronidazol sind bezogen auf die Obergrenze überschätzt. Der pU legt hierbei einen Verbrauch für ein neugeborenes Mädchen zugrunde, entsprechend einem Tagesverbrauch von 50,85 mg. Er setzt 7-mal eine Packung mit 1 Infusion an und berechnet 134,54 €. Eine 10er-Packung ist allerdings mit 64,43 € wirtschaftlicher. Es ist jedoch zu beachten, dass für Jungen im Alter von 5 Jahren mit einem Gewicht von durchschnittlich 19,05 kg [35] und einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht [32] auch ein höherer Tagesverbrauch von 571,5 mg der Infusion entstehen kann. Somit ergeben sich Kosten von 99,22 € bei einer 20er-Packung als Obergrenze.

Die Arzneimittelkosten für Vancomycin sind bezogen auf die Untergrenze für den milden behandlungspflichtigen und den schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf jeweils plausibel. Bezogen auf die Obergrenze ist die Darreichungsform der oralen Lösung bei einer 10er-Packung für den milden behandlungspflichtigen Verlauf bzw. bei 2-mal 10er-Packungen für den schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf jeweils wirtschaftlicher als die Gabe von Hartkapseln. Bei Berücksichtigung des Dosierungsschemas bei mehrfachen Rezidiven können durch die längere Behandlungsdauer entsprechend abweichende Kosten entstehen. Der pU berücksichtigt für die Lösung mit Vancomycin zum Einnehmen nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Laut pU sind die Versorgungsanteile mit Fidaxomicin nicht valide abschätzbar. Er beschreibt, dass Patientinnen und Patienten mit CDI unabhängig von der Behandlungsschwere für eine Behandlung mit Fidaxomicin geeignet sind und besonders von einer Therapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven profitieren.

Der pU geht davon aus, dass durch Kontraindikationen und Therapieabbrüche keine Einflüsse auf die Größe des zu behandelnden Patientenkollektivs zu erwarten sind.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die beiden Fragestellungen unter Berücksichtigung der vom pU getroffenen Annahmen und beschriebenen Limitationen unterschätzt. Insbesondere die nicht einbezogenen Patientinnen

und Patienten in ambulanter Behandlung, welche vermutlich eher eine leichte Verlaufsform aufweisen, führen zu einer Untererfassung.

Die Jahrestherapiekosten beziehen sich auf 1 Fall bzw. 1 Episode. Bei Rückfällen können entsprechend höhere Jahrestherapiekosten pro Fall bzw. Episode entstehen.

Die Angaben des pU für die Untergrenze von Fidaxomicin sind plausibel. Unter der Annahme der Behandlung von Kindern mit einem Gewicht von < 12,5 kg und der vom pU angegebenen Kosten für das Granulat, das bis zu dem Stand 15.04.2020 nicht in der Lauer-Taxe aufgelistet ist, ist die Obergrenze der Kosten unterschätzt.

Die Kosten für die Untergrenze von Metronidazol liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es ist aber zu beachten, dass ggf. auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen können unter der Annahme, dass Kinder ab 6 Jahren Tabletten einnehmen können. Die Jahrestherapiekosten sind bezogen auf die Obergrenze überschätzt, da wirtschaftlichere Packungsgrößen verfügbar sind.

Die Arzneimittelkosten für Vancomycin sind bezogen auf die Untergrenze für den milden behandlungspflichtigen und den schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf jeweils plausibel. Bezogen auf die Obergrenze ist die Gabe der oralen Lösung bei einem schweren und / oder rekurrenten Krankheitsverlauf wirtschaftlicher als die Gabe von Hartkapseln. Bei Berücksichtigung des Dosierungsschemas bei mehrfachen Rezidiven entstehen durch die längere Behandlungsdauer pro Episode abweichende Kosten. Der pU berücksichtigt für die Lösung mit Vancomycin zum Einnehmen nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fidaxomicin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Fidaxomicin wird angewendet zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Fidaxomicin sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 25 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 25: Fidaxomicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Metronidazol oder <b>Vancomycin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Mädchen: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI <sup>c</sup>	Vancomycin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.</p> <p>c. Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung. Im vorliegenden Dokument wird durchgängig die Bezeichnung CDI verwendet.</p> <p>CDAD: Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö; CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 26: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Fidaxomicin	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit CDI	337	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die beiden Fragestellungen unter Berücksichtigung der vom pU getroffenen Annahmen und beschriebenen Limitationen unterschätzt. Insbesondere die nicht einbezogenen Patientinnen und Patienten in ambulanter Behandlung, welche vermutliche eher eine leichte Verlaufsform aufweisen, führen zu einer Untererfassung. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen der Fragestellung 1 getrennt nach Geschlecht.
	davon Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1), davon:	152	
	Jungen	keine Angabe	
	Mädchen	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2)	185	
a. Angabe des pU CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fidaxomicin	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem bzw. mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI	1737,88 <sup>b</sup> –1906,10 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU für die Untergrenze sind plausibel. Unter der Annahme der Behandlung von Kindern mit einem Gewicht von < 12,5 kg und den vom pU angegebenen Kosten für das Granulat, das bis zu dem Stand 15.04.2020 nicht in der Lauer-Taxe aufgelistet ist, ist die Obergrenze der Kosten deutlich unterschätzt.
Metronidazol	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI	29,07 <sup>d</sup> –134,54 <sup>e</sup>	Die Kosten für die Untergrenze liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es ist aber zu beachten, dass ggf. auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen können unter der Annahme, dass Kinder ab 6 Jahren Tabletten einnehmen können. Die Jahrestherapiekosten sind bezogen auf die Obergrenze überschätzt, da wirtschaftlichere Packungsgrößen verfügbar sind.
Vancomycin	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI	60,45 <sup>f</sup> –321,00 <sup>g</sup>	Die Arzneimittelkosten sind bezogen auf die Untergrenze für den milden und schweren und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf jeweils plausibel. Bezogen auf die Obergrenze ist die Gabe der oralen Lösung bei einem schweren und / oder rekurrentem Verlauf wirtschaftlicher als die Gabe von Hartkapseln. Bei Berücksichtigung des Dosierungsschemas bei mehrfachen Rezidiven können durch die längere Behandlungsdauer pro Episode abweichende Kosten entstehen. Der pU berücksichtigt für die Lösung zum Einnehmen nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
	Patientinnen und Patienten < 18 Jahre ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI	60,45 <sup>f</sup> –1058,00 <sup>g</sup>	
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen jeweils den Arzneimittelkosten. Die Angaben beziehen sich auf 1 Fall bzw. 1 Episode. Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient können abweichend zu den Angaben des pU pro Fall für alle Arzneimittel höher ausfallen, wenn pro Patientin bzw. Patient mehrere Behandlungszyklen pro Jahr anfallen.</p> <p>b. Filmtablette, zugelassen ab einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg gemäß Fachinformation [9].</p> <p>c. Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</p> <p>d. Filmtablette, zugelassen für alle Altersklassen [31,36,37].</p> <p>e. Infusionslösung, zugelassen für alle Altersklassen [32]</p> <p>f. Infusionslösung als orale Gabe</p> <p>g. Hartkapsel, zugelassen ab 12 Jahren gemäß Fachinformation [34]</p> <p>CDI: Clostridioides-difficile-Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			



#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### „Filmtabletten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.*

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

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

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

### **Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen<sup>1</sup>**

*Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\geq 12,5$  kg sowie für Erwachsene<sup>2</sup> beträgt 200 mg (5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage. Die empfohlene, zweimal täglich (einmal alle 12 h) über 10 Tage anzuwendende Dosis, bezogen auf das Körpergewicht, ist in Tabelle 1-15 dargestellt.*

*Tabelle 1-15: Dosierungsanweisung für die Suspension zum Einnehmen*

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

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

*Die Flasche sollte 15 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen und etwa 10-mal vorsichtig geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution sollte die Suspension zum*

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

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

*Einnehmen nur mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Adapter, die von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Verfügung gestellt wurde, angewendet werden. Die Flasche sollte nach jeder Anwendung im Kühlschrank gelagert werden.*

*Fidaxomicin ist nahezu „natriumfrei“.*

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

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

*Ansonsten weicht diese FI nicht von derjenigen für Filmdrochtabletten ab.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Astellas Pharma Europe. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000508-40/results>.
3. Astellas Pharma Europe. 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): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2020 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02218372>.
4. Astellas Pharma Europe. 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]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000508-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000508-40).
5. Astellas Pharma Europe. 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): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2020 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218372>.
6. Astellas Pharma Europe. Eine multizentrische, randomisierte, Prüfartz-verbundene Parallelgruppenstudie der Phase 3 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin orale Suspension oder Tabletten bei Einnahme q12h und Vancomycin orale Flüssigkeit oder Kapseln bei Einnahme q6h für 10 Tage bei pädiatrischen Patienten mit Clostridium-difficile-assoziiertes Diarrhoe [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 17.11.2017 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00008995>.

7. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, Lazar S, Bosis S, Korczowski B 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). Clin Infect Dis 2019.
8. European Medicines Agency. Dificlir: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 11.03.2020 [Zugriff: 08.05.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_de.pdf).
9. Astellas Pharma Europe. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 03.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Riemser Pharma. Vancomycin ENTEROCAPS 125 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Riemser Pharma. Vancomycin „Lederle“ 500 mg: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE 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). Clin Infect Dis 2018; 66(7): e1-e48.
13. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Allerberger F, Bouza E, Coia JE et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20(Suppl 2): 1-26.
14. Weichert S, Simon A, Von Müller L, Adam R, Schrotten H. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2015; 163(5): 427-436.
15. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA, Castagnola E, Erickson K, Esbenschade A et al. Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol 2018; 36(31): 3162-3171.
16. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, Roder C, Campbell A, May MLA et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J 2016; 46(4): 479-493.
17. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit. Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege [online]. 2007 [Zugriff: 04.05.2020]. URL: [https://www.ages.at/download/0/0/1e8d29950cdf95442b5148ad1f83967694a33ffd/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger\\_Dateien/Clostridium\\_difficile/Clostridium\\_difficile\\_Brosch%C3%BCre.pdf](https://www.ages.at/download/0/0/1e8d29950cdf95442b5148ad1f83967694a33ffd/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Clostridium_difficile/Clostridium_difficile_Brosch%C3%BCre.pdf).

18. Public Health England. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection [online]. 05.2013 [Zugriff: 23.03.2020]. URL: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/321891/Clostridium\\_difficile\\_management\\_and\\_treatment.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/321891/Clostridium_difficile_management_and_treatment.pdf).
19. European Medicines Agency. Dificlir: assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation; EMEA/H/C/002087/X/0034/G [online]. 12.12.2019 [Zugriff: 24.03.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf).
20. O’Gorman MA, Michaels MG, Kaplan SL, Otley A, Kociolek LK, Hoffenberg EJ et al. Safety and pharmacokinetic study of fidaxomicin in children with Clostridium difficile–associated diarrhea: a phase 2a multicenter clinical trial. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2018; 7(3): 210-218.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fidaxomicin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-05 [online]. 11.04.2013 [Zugriff: 15.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 159). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-05\\_Fidaxomicin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
24. Zeilinger M. KREATININ Referenzbereiche ("Normalbereiche") Plasma/Serum [online]. 25.06.2003 [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.med4you.at/laborbefunde/referenzwerte/refb\\_kreatinin.htm](https://www.med4you.at/laborbefunde/referenzwerte/refb_kreatinin.htm).
25. Hirji KF, Mehta CR, Patel NR. Computing distributions for exact logistic regression. J Am Stat Assoc 1987; 82(400): 1110-1117.
26. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller; ICD10: A04.7 Enterokolitis durch Clostridium difficile, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011" [online]. [Zugriff: 14.01.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; KF19Bund; Stand: Juli 2019 [online]. 07.2019 [Zugriff: 07.01.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).

28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 02.10.2019 [Zugriff: 07.01.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
29. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2019: Kapitel XXII Schlüsselnummern für besondere Zwecke (U00-U99); sonstige sekundäre Schlüsselnummern für besondere Zwecke (U69-U69) [online]. 21.09.2018 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-u69-u69.htm#U69>.
30. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Jansen PL, Malfertheiner P. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [online]. 31.01.2015 [Zugriff: 04.03.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-0241\\_S2k\\_Infektiöse\\_Gastritis\\_2015-02-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0241_S2k_Infektiöse_Gastritis_2015-02-verlaengert.pdf).
31. Dr. Wolff. Arilin 500 mg Filmtabletten [online]. In: Lauer-Taxe Online. [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
32. Fresenius Kabi Deutschland. Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel. Vancomycin Dr. Eberth 500 mg/-1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen [online]. [Zugriff: 04.04.2020]. URL: <https://www.rote-liste.de/>.
34. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel. Vancomycin Dr. Eberth 125 mg/-250 mg Hartkapseln [online]. [Zugriff: 04.04.2020]. URL: <https://www.rote-liste.de/>.
35. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS): 2. erweiterte Auflage [online]. 2013 [Zugriff: 14.03.2019]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Referenzperzentile.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile).
36. Drossapharm. Metronidazol 400 mg Drossapharm: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
37. Drossapharm. Metronidazol Artesan-Drossapharm: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

## Anhang A – Ergebnisse der Gesamtpopulation zum Endpunkt globale Heilung (ergänzende Darstellung)

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fidaxomicin		Vancomycin		Fidaxomicin vs. Vancomycin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>SUNSHINE</b>					
<b>Morbidity</b>					
globale Heilung					
Gesamtpopulation	100	67 (67,0)	48	22 (45,8)	1,47 [1,04; 2,04] <sup>b</sup> ; 0,027
Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)	49	30 (61,2)	17	10 (58,8)	1,04 [0,66; 1,64] <sup>b</sup> ; 0,863
Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)	51	37 (72,5)	31	12 (38,7)	1,89 [1,16; 3,03] <sup>b</sup> ; 0,009
a. RR, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter					
b. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, pU berichtet den Effekt für das Nichtauftreten des Ereignisses					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					



**Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum ergänzend dargestellten Endpunkt Sistieren der Diarrhö**

**Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf**

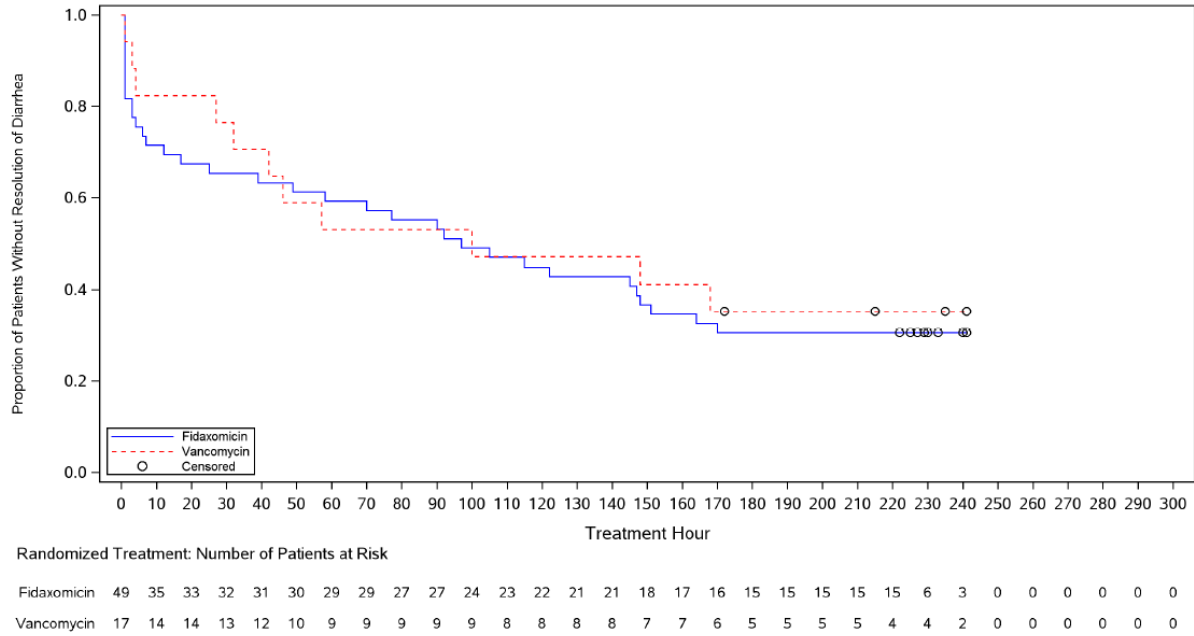


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sistieren der Diarrhö; Studie SUNSHINE (Fragestellung 1); ergänzende Darstellung

**Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf**

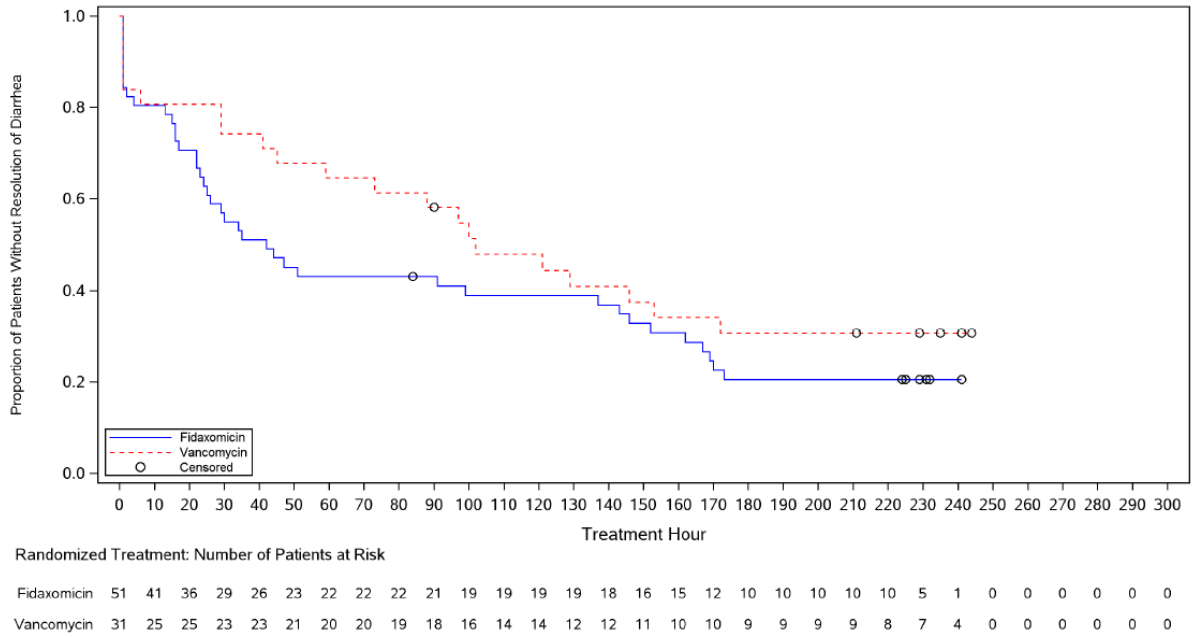


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sistieren der Diarrhö; Studie SUNSHINE (Fragestellung 2); ergänzende Darstellung

## Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

### Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf

Tabelle 29: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fidaxomicin N = 48	Vancomycin N = 16
<b>SUNSHINE</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	32 (66,7)	12 (75,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (35,4)	7 (43,8)
Abdominalschmerz	2 (4,2)	3 (18,8)
Diarrhoe	5 (10,4)	2 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (20,8)	4 (25,0)
Fieber	6 (12,5)	4 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (27,1)	5 (31,3)
Untersuchungen	5 (10,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (10,4)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 30: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fidaxomicin N = 48	Vancomycin N = 16
<b>SUNSHINE</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	9 (18,8)	4 (25,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,1)	2 (12,5)
Kolitis	0 (0)	1 (6,3)
Ileus paralytisch	0 (0)	1 (6,3)
Darmobstruktion	0 (0)	1 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (6,3)
Fieber	0 (0)	1 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (10,4)	1 (6,3)
Grippe	0 (0)	1 (6,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 31: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fidaxomicin N = 48	Vancomycin N = 16
<b>SUNSHINE</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	0 (0)	1 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (6,3) <sup>b</sup>
Erbrechen	0 (0)	1 (6,3) <sup>b</sup>
<p>a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  b. Angaben aus Gesamtpopulation abgeleitet; eigene Berechnungen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf

Tabelle 32: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fidaxomicin N = 50	Vancomycin N = 28
<b>SUNSHINE</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	40 (80,0)	21 (75,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (14,0)	3 (10,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (28,0)	12 (42,9)
Abdominalschmerz	3 (6,0)	6 (21,4)
Diarrhoe	2 (4,0)	3 (10,7)
Erbrechen	3 (6,0)	5 (17,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (26,0)	7 (25,0)
Fieber	7 (14,0)	6 (21,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (36,0)	10 (35,7)
orale Candidose	3 (6,0)	3 (10,7)
Untersuchungen	7 (14,0)	2 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (18,0)	4 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (18,0)	0 (0)
Kopfschmerz	5 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4,0)	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (10,0)	4 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (14,0)	5 (17,9)
Pruritus	2 (4,0)	3 (10,7)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 10$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 33: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fidaxomicin N = 50	Vancomycin N = 28
<b>SUNSHINE</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	15 (30,0)	8 (28,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (10,0)	1 (3,6)
febrile Neutropenie	3 (6,0)	1 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (6,0)	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (6,0)	1 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (10,0)	2 (7,1)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 34: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fidaxomicin vs. Vancomycin (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fidaxomicin N = 50	Vancomycin N = 28
<b>SUNSHINE</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	1 (2,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,0) <sup>b</sup>	0 (0)
Kolitis	1 (2,0) <sup>b</sup>	0 (0)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Angaben aus Gesamtpopulation abgeleitet; eigene Berechnungen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		