

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fidaxomicin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2013 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fidaxomicin gemäß Zulassung für folgende Indikation: Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD).

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- 1) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDAD: Metronidazol
- 2) bei schweren Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin
- 3) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von CDAD: Vancomycin

Der pU folgt der Festlegung des G-BA, stellt aber lediglich Ergebnisse zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Dementsprechend enthält das Dossier keine Darstellung eines Vergleichs von Fidaxomicin mit Metronidazol.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien mit einer Mindestdauer von 38 Tagen berücksichtigt. Dies entsprach dem Vorgehen des pU.

#### **Ergebnisse**

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Metronidazol bei milden, das heißt allen nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI lagen keine Daten vor.

Zum direkten Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin standen 2 relevante Studien (Studien 101.1.C.003 und 101.1.C.004) zur Verfügung. Dabei handelte es sich um 2 randomisierte kontrollierte Studien, jeweils Zulassungsstudien für Fidaxomicin. Eingeschlossen wurden Patienten ab 16 Jahren mit CDI, diagnostiziert über das Vorliegen einer Diarrhö und den Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin A oder B. Die Studien bestanden jeweils aus einer 10-tägigen Behandlungsphase und einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen. Da in die Studien zum großen Teil (mindestens 47 %) auch Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem und nicht rekurrentem Krankheitsverlauf der CDI eingeschlossen wurden, waren die Studien jeweils nicht als

Ganzes relevant. Die Nutzenbewertung stützte sich daher in erster Linie auf die Ergebnisse der Patienten mit schwerer oder rekurrenter CDI und die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien wurden nur ergänzend dargestellt.

Dies weicht maßgeblich vom Vorgehen des pU ab, der primär die Ergebnisse der Gesamtpopulationen herangezogen hat. Schweregrad und Rekurrenz der Erkrankung betrachtete der pU als relevante Subgruppenmerkmale und stellte die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen nur für die Endpunkte dar, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p-Wert der Interaktionstests  $< 0,2$ ). Wenn sich keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen durch den Schweregrad oder die Rekurrenz der Erkrankung zeigten, hat der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen. Das Vorgehen, die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen nur bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation darzustellen, wurde als nicht adäquat bewertet, da sich die Fragestellung dieser Nutzenbewertung explizit auf die Teilpopulationen bezieht und ein Interaktionstest allein nicht zum Nachweis der Gleichwertigkeit geeignet ist.

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils auf Studienebene und, für die betrachteten Endpunkte, auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

#### ***Mortalität (Endpunkt: Gesamtmortalität)***

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin lagen für den Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf keine Daten vor. Es ist daher unklar, ob für diese Teilpopulation ein Vor- oder Nachteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin vorliegt.

In der relevanten Teilpopulation der Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zeigte sich – wie in der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Fidaxomicin für Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Mortalität nicht belegt. Eine entsprechende Auswertung für die relevante Teilpopulation mit schwerem Krankheitsverlauf lag nicht vor.

#### ***Morbidität (Endpunkt: Gesamtheilung)***

Zum Vergleich von Fidaxomicin mit Vancomycin lagen für die relevante Teilpopulation, differenziert nach Patienten mit schwerem und mit rekurrentem Krankheitsverlauf, Daten zum Endpunkt Gesamtheilung vor. Erhoben wurde dabei der Anteil der Patienten, die nach der 10-tägigen Behandlung als geheilt eingestuft wurden und zugleich bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ohne Rückfall blieben. Dieser Endpunkt berücksichtigt die vom pU berichteten Endpunkte Heilung und Rückfall, erlaubt aber im Gegensatz zu diesen eine

Bewertung über den gesamten relevanten Zeitraum, also inklusive einer adäquaten Nachbeobachtung.

Für die Teilpopulation der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf und für die Patienten mit rekurrentem Krankheitsverlauf zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Effektschätzer jeweils numerisch in die Richtung zugunsten von Fidaxomicin zeigten. In der Gesamtpopulation zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fidaxomicin. Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch Schweregrad oder Rekurrenz und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer wurde davon ausgegangen, dass die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragbar ist. Auf Basis der vorhandenen Ergebnisse ergab sich so ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin. Da die Bewertung aber maßgeblich auf Ergebnissen einer nicht relevanten Population beruhte, war das Ausmaß nicht quantifizierbar.

Damit ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen zugunsten von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin hinsichtlich des Endpunkts Gesamtheilung für die Population der Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf.

### ***Lebensqualität***

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

Zum Komplex Nebenwirkungen lagen im Dossier keine Ergebnisse für die zum Vergleich Fidaxomicin versus Vancomycin relevanten Teilpopulationen mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf vor. Daher werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien nur ergänzend dargestellt, um einen Eindruck vom möglichen Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten.

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fidaxomicin und Vancomycin. Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei der Effektschätzer der Meta-Analyse numerisch in die Richtung zuungunsten von Fidaxomicin zeigte bei einem insgesamt hohen Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Vor diesem Hintergrund lässt sich ein größerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin ohne die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen nicht ausschließen.

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

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die relevanten Teilpopulationen der Patienten mit nicht schwerer behandlungspflichtiger CDI und derjenigen Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt voneinander dargestellt.

#### ***Patienten mit rekurrentem oder schwerem CDI-Krankheitsverlauf***

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI ergibt sich hinsichtlich der positiven Effekte ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin für den Endpunkt Gesamtheilung. Für die relevanten Teilpopulationen (mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wohl aber für die Gesamtpopulation. Aufgrund des Fehlens von Hinweisen auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad und aufgrund der ähnlichen Lage der Effektschätzer wurde davon ausgegangen, dass die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation auf die Teilpopulationen übertragbar ist. Daher lässt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Das Ausmaß ist jedoch nicht quantifizierbar, es ist vor dem Hintergrund des Ergebnisses der Gesamtpopulation höchstens beträchtlich. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Fidaxomicin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt. Da dies auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausreichend dargelegt, dass die positiven die negativen Effekte überwiegen. Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Teilpopulation der Patienten mit schwerer CDI lagen ebenfalls nicht vor. Insgesamt ist damit ein Zusatznutzen von Fidaxomicin für die Patienten mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer CDI nicht belegt.

#### ***Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem CDI-Krankheitsverlauf***

Zur Fragestellung des Zusatznutzens von Fidaxomicin im Vergleich zu Metronidazol bei nicht schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einer CDI wurden vom pU keine Daten vorgelegt. Für diese Patienten ist der Zusatznutzen von Fidaxomicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von derjenigen des pU ab, der für die Patienten mit schwerer beziehungsweise rekurrenter CDI einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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