

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 ^{a, b}
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	Metronidazol oder Vancomycin
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	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 ≥ 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, ≥ 2 bis < 6 Jahre, ≥ 6 bis < 12 Jahre und ≥ 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 ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	Metronidazol oder Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ▪ Mädchen: Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis < 18 Jahre mit schwerem und / oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI ^c	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.