

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

Hauptstadtbüro der DGHO
Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

6. Mai 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Fidaxomicin

**Vorgangsnummer 2013-01-15-D-051
IQWiG Bericht Nr. 159, veröffentlicht am 15. April 2013**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Fidaxomicin
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Patientenrelevante Endpunkte
 4. 2. 1. Mortalität
 4. 2. 2. Morbidität
 4. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 4. 4. Übertragbarkeit auf Deutschland
5. Methodische Diskrepanzen zwischen Dossier des pU und IQWiG Bericht
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Fidaxomicin ist ein neues Medikament zur Behandlung von *Clostridium difficile* Infektionen. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA drei Subgruppen nach dem Schweregrad der Erkrankung gebildet. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens beantragt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Unsere zentralen Punkte sind:

- Erfreulicherweise liegen für dieses neue Arzneimittel zwei multizentrische randomisierte klinische Studien vor, beide in Peer-Review-Journals publiziert.
- Fidaxomicin ist dem Vancomycin in der Heilungsrate aller Patienten und bei Patienten mit schwerer *Clostridium difficile* Infektion statistisch nicht unterlegen, klinisch ist es gleichwertig. Für Patienten mit mildem Krankheitsverlauf liegen keine Ergebnisse randomisierter klinischer Studien im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Therapie mit Metronidazol vor.
- Ein zusätzlicher Nutzen von Fidaxomicin liegt in der signifikanten Senkung der Rückfallrate.
- Die unterschiedlichen Auffassungen zur optimalen Methodik zwischen pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG dürfen nicht zu einer unangemessenen Bewertung dieses wirksamen Arzneimittels führen.

2. Einleitung

Die Zunahme von *Clostridium difficile* Infektionen ist eine unerwünschte Wirkung der modernen Medizin mit zunehmender Belastung für das Gesundheitswesen [1]. Diese Infektion tritt vor allem bei Patienten nach Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika auf. Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein. In der Hämatologie und Onkologie sind *Clostridium difficile* Infektionen lebensbedrohlich bei durch Grundkrankheit und Tumorthherapie geschwächten Patienten.

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit schweren *Clostridium difficile* Infektionen ist die orale Gabe des Antibiotikums Vancomycin [2]. Die Rezidivrate nach Erstlinientherapie liegt bei 20-35% [1-4]. Bei einem Rezidiv wird die Wiederholung der Erstlinientherapie empfohlen.

Das Management von Patienten mit *Clostridium difficile* Infektionen ist im klinischen Alltag aufwändig und kostenintensiv, u. a. mit Isolationsmaßnahmen und Bettensperrungen.

3. Stand des Wissens

Ziele der Behandlung sind die Heilung und die Verhinderung eines Rezidivs. Vancomycin ist seit vielen Jahren das etablierte Medikament bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen. Fidaxomicin ist ein neues Makrolid-Antibiotikum. *In vitro* hat es eine höhere Wirksamkeit als Vancomycin, auch bei resistenten Stämmen von *Clostridium difficile* Infektionen.

Fidamoxicin wurde in zwei großen internationalen, multizentrischen klinischen Studien gegenüber Vancomycin getestet. Die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Soweit aus den Unterlagen zu entnehmen, sind die Ergebnisse von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf getrennt aufgeführt.

Tabelle 1: Fidaxomicin bei Patienten mit Clostridium difficile Infektion

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung (%)	Rezidivrate (%)	ÜLR ² (%)
Louie [3]	Clostridium difficile Infektion, alle	Vancomycin	Fidaxomicin	629	85,8 vs 88,2 ³	25,3 vs 15,4 p = 0,005	93,5 vs 94,7 n. s. ⁴
	schwerer Verlauf			216	93,0 vs 88,1	23,2 vs 11,7 p = 0,05	
Cornely [4]	Clostridium difficile Infektion, alle	Vancomycin	Fidaxomicin	535	90,6 vs 91,7	26,9 vs 12,7 p = 0,0002	93,5 vs 92,4 n. s. ⁴
	schwerer Verlauf			124	70,5 vs 76,2 n. s. ⁴	32,6 vs 8,3	

¹ N - Anzahl Patienten; ² ÜLR – Überlebensrate; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁴ n.s. – nicht signifikant;

Diese Daten haben zur Zulassung von Fidaxomicin (Dificlir® in Europa, Dificid® in den USA) in der Behandlung der Clostridium difficile Infektion geführt.

4. Dossier und Bewertung von Fidaxomicin

Die Frühe Nutzenbewertung von Fidaxomicin beruht – erfreulicherweise – auf zwei propektiven, doppel-blind randomisierten klinischen Studien, der OPT-80-003 und der OPT-80-004 Studie. Die OPT-80-003 Studie wurde im Februar 2011 im New England Journal of Medicine [3], die OPT-80-004 Studie im Februar 2012 in Lancet Infectious Diseases [4] publiziert.

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen in drei Subgruppen zu berechnen:

- milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe im Vergleich mit Metronidazol
- schwere Krankheitsverläufe im Vergleich mit Vancomycin
- rezurrenente Krankheitsverläufe im Vergleich mit Vancomycin

Die Festlegung der Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens, aber nicht dem jeweiligen Vergleichsarm der Zulassungsstudien. Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie zum Vergleich von Fidaxomicin gegenüber Metronidazol liegen nicht vor.

4. 2. Patienten-relevante Endpunkte

Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:

- Gesamt-Überlebenszeit
- Morbidität
 - Klinische Heilungsrate
 - Rezidivrate
- Lebensqualität
 - unerwünschte Ereignisse

4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Die Anzahl der verstorbenen Patienten zeigte in den jeweiligen Zulassungsstudien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine Post-Hoc Metaanalyse ergab Hinweise auf eine signifikante Reduktion der Mortalität auf der Basis der Intent-To-Treat Auswertung [5]. Eine separate Analyse der Anzahl verstorbener Patienten in der Subgruppe mit schwerem Krankheitsverlauf ist aus Dossier und Zulassungsstudien nicht zu entnehmen.

4. 2. 2. Morbidität

Fidaxomicin war in beiden Studien dem Vancomycin-Vergleichsarm nicht unterlegen. Diese Aussage bezieht sich sowohl auf die Gesamtpopulation der untersuchten Patienten als auch auf die Subgruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf.

Ein signifikanter Vorteil von Fidaxomicin liegt in einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Senkung der Rezidivrate, i. e. **25,3** vs **15,4%**, bzw. **26,9** vs **12,7%**. Diese Senkung der Rezidivrate um etwa die Hälfte ist in allen Risikogruppen sichtbar.

Neben der direkten Bedrohung für die betroffenen Patienten erfordert ein Rezidiv einen erheblichen logistischen Aufwand in der Betreuung. Das bedeutet eine ökonomische Mehrbelastung für die Krankenhäuser. Die Isolationsmaßnahmen sind aufwändig und beinhalten im praktischen klinischen Alltag oft auch die Sperrung von Betten bei Zwei- oder Mehrbettzimmern. Die Weiterentwicklung von Arzneimitteln anderer pharmazeutischer Unternehmen zur *Clostridium difficile* Infektion hat gezielt die Verminderung der Rezidivrate als therapeutischen Endpunkt.

In der OPT-80-004 wurde zudem eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit gleichzeitiger Antibiotika-Therapie für andere Infektionen durchgeführt. Sie zeigte mit **90,2** vs **73,3%** eine klinisch relevante und statistisch signifikant höhere Heilungsrate im Fidaxomicin-Arm verglichen mit Vancomycin.

4. 2. 3. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 3. Schwere unerwünschte Ereignisse

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der OPT-80-003 Studie bei 25,0 vs 24,1% und in der OPT-80-004 Studie bei 26,5 vs 22,3% der Patienten auf. Im Vordergrund standen gastrointestinale Symptome. In keiner der Nebenwirkungskategorien fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Die OPT-80-003 wurde in den USA und Kanada, die OPT-80-004 in den USA, Kanada und Europa durchgeführt. Patienten aus Deutschland wurden in 7 Zentren eingeschlossen. Es gibt keine Hinweise, dass die Daten der beiden Studien nicht auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind.

5. Methodische Diskrepanzen zwischen Dossier des pU und IQWiG Bericht

Das IQWiG konnte aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht die gewünschten Daten zur Berechnung eines Zusatznutzens von Fidamoxicin extrahieren. Das liegt zum Teil an der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie mit Metronidazol, zum Teil an unterschiedlichen Vorstellungen über die einzusetzende Methodik. Während das IQWiG eine separate Aufstellung und Berechnung in den Subgruppen erwartet, hat der pharmazeutische Unternehmer sich auf Endpunkte mit nachgewiesener Effektmodifikation im Interaktionstest beschränkt. Das Nicht-Vorliegen von Daten in einer gewünschten Form hat im IQWiG Bericht zur Schlussfolgerung eines nicht belegten Zusatznutzens geführt.

Es ist für uns nicht nachvollziehbar, warum eine konstruktive und zielführende Diskussion zur Aufarbeitung der Studiendaten nicht stattgefunden hat. Dieses Kommunikationsdefizit darf nicht zu einer unangemessenen Bewertung des Arzneimittels führen.

6. Literatur

1. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* - more difficult than ever. N Engl J Med 359:1932-1940, 2008. DOI: [10.1056/NEJMra0707500](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707500)
2. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 15:1067-1079, 2009. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x)
3. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infections. N Engl J Med 364:422-431, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910812](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812)
4. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 12:281-289, 2012. DOI: [10.1016/S1473-3099\(11\)70374-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)
5. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 55(S3):S93-103, 2012. DOI: [10.1093/cid/cis499](https://doi.org/10.1093/cid/cis499)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Meinolf Karthaus (Klinikum Neuperlach, Klinik für Hämatologie und Onkologie, München), Prof. Dr. Helmut Ostermann (Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik III, München) und Prof. Dr. Andrew J. Ullmann (Universitätsklinik der Julius-Maximilian-Universität, Medizinische Klinik & Poliklinik II, Würzburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär