

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin Neues Anwendungsgebiet (Clostridioides- difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)

Berlin, den 6. Juli 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Fidaxomicin (neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 926,

Auftrag: A20-25, Version 1.0, Stand: 10.06.2020:

https://iqwig.de/download/A20-25_Fidaxomicin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-03-15-D-519:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/530/>

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien	4
Eingeschlossene Endpunkte	5
Fragestellung 1	6
Globale Heilung	6
Fragestellung 2	6
Globale Heilung	6
Nebenwirkungen	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline. Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es wurde bereits 2011 zugelassen zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen (1).

Nun erfolgte die Zulassung bei Kindern (allerdings sollen laut Fachinformation Neugeborene und Säuglinge unter sechs Monaten mit Vorsicht behandelt werden). Diese Anwendungsgebietserweiterung ist der Gegenstand des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt (Tabelle 1): [IQWiG-Dossierbewertung, S.3, S. 9]

Tabelle 1

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.
b: Gemäß G-BA sollen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.
c: Die Begriffe CDAD und CDI haben synonyme Bedeutung.
CDAD: Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö; CDI: Clostridioides-difficile-Infektion

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, randomisierte, Prüfarzt-verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Studie der Phase III SUNSHINE (2819-CL-0202) (2) eingeschlossen. Es handelt sich um eine pädiatrische Zulassungsstudie entsprechend dem vereinbarten Paediatric Investigation Plan des Pädiatrieausschusses (PCDO) der EMA. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 4–5, S. 10–19, S. 30–32]

In diese Studie wurden Kinder und Jugendliche mit bestätigter CDI-Infektion eingeschlossen. 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 Patienten < 2 Jahre eine wässrige

Diarrhö und bei Patienten ≥ 2 Jahre mindestens drei 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.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Studie ist, dass es keine Kriterien für eine Schweregradeinteilung der Patienten gab, wie vom IQWiG bereits kritisiert. So mussten die relevanten Teilpopulationen für die oben genannten zwei Fragestellungen post-hoc gebildet werden, was die Aussagesicherheit der Ergebnisse für die Teilpopulationen schmälert (IQWiG Dossierbewertung S. 17). Schweregradeinteilungen für Kinder und Jugendliche sind seit 2017 beschrieben (3). [IQWiG-Dossierbewertung, S. 17]

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat auch für die Ableitung des Zusatznutzens nur die Gesamtpopulation herangezogen, was allerdings den Vorgaben des G-BA und auch klinischen Gesichtspunkten widerspricht.

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 zur CDI zählen, keine Daten vor.

Weiterhin ist die Größe der Teilpopulationen gering.

Die Behandlung der Patienten erfolgte über zehn Tage. Zu dem Zeitpunkt erfolgte die Evaluierung eines „Initial Clinical Response“. Zwei Tage nach Ende der medikamentösen Therapie (EMT) erfolgte eine Evaluation des „Confirmed Clinical Response“, dies war der primäre Endpunkt der Studie. Am 30. Tag nach EMT erfolgte die Evaluation der globalen Heilung unter Berücksichtigung persistierender oder rekurrenter Beschwerden (sekundärer Endpunkt der Studie). Die Patienten wurden nach EMT 30 Tage zur Erfassung von Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Insgesamt erscheinen diese Nachbeobachtungszeiten zu kurz und es ist unklar, wieso am Ende der Nachbeobachtung nicht eine weitere Testung auf Toxin im Stuhl erfolgte.

Eine Erfassung von Patient Reported Outcomes (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) erfolgte nicht.

Eingeschlossene Endpunkte

Das IQWiG schließt in die Bewertung den Endpunkt „Mortalität“ ein. Die AkdÄ berücksichtigt diesen Endpunkt nicht, da dieser nicht Bestandteil der Studie war. Es starben drei Patienten im Fidaxomicin-Arm während der Studie und zwei Patienten kurz nach der Studie im Vancomycin-Arm, diese Todesfälle standen jedoch nicht in Verbindung mit der Studienmedikation.

Die AkdÄ stimmt den weiteren eingeschlossenen Endpunkten zu.

Fragestellung 1

Globale Heilung

- Fidaxomicin 30/49 Patienten (61,2 %) vs. Vancomycin 10/17 Patienten (58,8 %)
- Relatives Risiko (RR) 1,04 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,66–1,64); p = 0,863

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich der globalen Heilung und auch nicht bezüglich des Sistierens der Diarrhö oder Nebenwirkungen.

Das IQWiG beschreibt in einem Interaktionstest eine Effektmodifikation auf Basis des Geschlechts mit einem schlechteren Ergebnis in der globalen Heilung für Jungen. Solche positiven Interaktionstests auf Basis des Geschlechts finden sich immer wieder in IQWiG-Dossierbewertungen, ohne dass hierfür eine klinische Plausibilität belegt ist.

Fragestellung 2

Globale Heilung

- Fidaxomicin 37/51 Patienten (72,5 %) vs. Vancomycin 12/31 Patienten (38,7 %)
- RR 1,89 (95 % CI 1,16–3,03); p = 0,009

Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

- Fidaxomicin 9/50 Patienten (18 %) vs. Vancomycin 0 Patienten
- Odds Ratio 8,19 (95 % CI 1,58 bis ∞); p = 0,014

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich der globalen Heilung zugunsten des Fidaxomicins. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Sistierens der Diarrhö oder bezüglich der Nebenwirkungsraten, mit Ausnahme der Rate an Erkrankungen des Nervensystems. Die hier angegebene kumulative Inzidenz von 18 % ist alarmierend, insbesondere, da diese Nebenwirkungen nicht mit dieser Häufigkeit im EPAR erwähnt werden (4). Hier muss der pU weitere Daten vorlegen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für Infektionen mit Clostridioides difficile bei Kindern und Jugendlichen ist orales Fidaxomicin bei mildem Verlauf nicht besser als orales Vancomycin. Wenn aber der Verlauf schwer ist und Rückfälle auftreten, ist orales Fidaxomicin der oralen Gabe von Vancomycin überlegen, da die Rezidivquote deutlich gesenkt wird. Dies konnte auch bei den wenigen Patienten (Responserate Fidaxomicin 37/51 = 72,5 %, Vancomycin 12/31 = 38,7 %) eindrucksvoll gezeigt werden (RR 1,89 (95 % CI 1,16–3,03); p = 0,009). Zudem genügt bei Fidaxomicin eine zweimalige Gabe pro Tag (bei Vancomycin 4 x pro Tag),

was insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls als Vorteil zu werten ist. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 7–8, S. 27–30, S. 40–44]

Die Bedeutung der gemeldeten Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems muss eingehender untersucht werden, zumal diese im EPAR (4) und in der vorangegangenen Sicherheitsstudie (5) nicht in dem Ausmaß wie im Dossier des pU beschrieben wurden.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu: Aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen ist maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen möglich.

Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1) nicht belegt. Die AkdÄ sieht für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist ein **Zusatznutzen** für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit mildem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 1) **nicht belegt**.

Die AkdÄ sieht für Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem und/oder rekurrentem Krankheitsverlauf einer CDI (Fragestellung 2) einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma GmbH: Fachinformation "Dificlir™ 200 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2020.
2. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C 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; ciz1149: Epub ahead of print.
3. Gnocchi M, Gagliardi M, Gismondi P et al.: Updated management guidelines for clostridioides difficile in paediatrics. Pathogens 2020; 9: 291.
4. European Medicines Agency (EMA): Dificlir® - Fidaxomicin: Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Juni 2020). Amsterdam, 12. Dezember 2019.
5. O'Gorman MA, Michaels MG, Kaplan SL et al.: Safety and pharmacokinetic study of fidaxomicin in children with clostridium difficile-associated diarrhea: A phase 2a multicenter clinical trial. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7: 210-218.