

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pirfenidon (Esbriet[®])

InterMune Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Strukturformel..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minute-Walking-Test (6-Minuten-Gehstrecke)
ANCOVA	Anlysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EU	Europäische Union
EPAR	European Public Assessment Report (öffentlicher europäischer Beurteilungsbericht)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMEA	European Medicines Agency (ehemalige Bezeichnung der Europäischen Arzneimittelbehörde)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
IL-1 β	Interleukin-1–beta
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
KI	Konfidenzintervall
Ltd.	Limited (haftungsbeschränkt)
m	Meter
mg	Milligramm
n	Anzahl
p	probability-Value (Signifikanzwert)
PDGF	platelet-derived growth factor (Plättchenwachstumsfaktor)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (japanische Zulassungsbehörde)
PZN	Pharmazentralnummer
TGF- β	Transformed Growthfactor-beta (transformierender Wachstumsfaktor-beta)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 0); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pirfenidon
Markenname:	Esbriet®
ATC-Code:	L04AX05

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
8881655	EU/1/11/667/001	267 mg	63 Kapseln (1 x 21 und 1 x 42)
8881661	EU/1/11/667/002	267 mg	252 Kapseln (4 x 63)
8881678	EU/1/11/667/003	267 mg	270 Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus Pirfenidon

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen *In-vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) entfaltet (Noble et al. 2011; Schaefer et al. 2011).

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) steht als chronische fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1-beta (IL-1 β). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert (EMA 2011a).

Pirfenidon (5-methyl-1-phenyl-2[1H]-pyridon; Markenname Pirespa[®], Shionogi, Osaka, Japan; Markenname Esbriet[®], InterMune, Kalifornien, USA) ist ein oral verfügbares 2-Pyridon-Derivat, das neben anti-inflammatorischen und antifibrotischen auch antioxidative Eigenschaften aufweist (Strukturformel vergl. Abbildung 2-1).

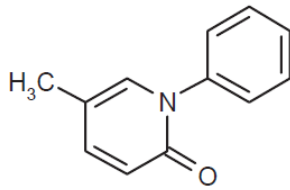


Abbildung 2-1: Strukturformel

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) und den Plättchenwachstumsfaktor (PDGF).

Die pharmakokinetischen Informationen sind im Folgenden zusammengestellt:

Resorption

Die Verabreichung von Esbriet[®] zusammen mit Nahrung führt im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer hohen Reduktion von C_{\max} (um 50 %) und einer geringeren Wirkung auf die AUC. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 801 mg an gesunde ältere erwachsene Probanden (50-66 Jahre) im sattten Zustand verlangsamte sich die Resorptionsgeschwindigkeit von Pirfenidon, während die AUC im sattten Zustand etwa 80-85 % der im Nüchternzustand gemessenen AUC betrug. Bei sattten Probanden wurde eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen (Übelkeit und Schwindel) als in der nüchternen Gruppe beobachtet. Deshalb wird empfohlen, Esbriet zusammen mit Nahrung zu verabreichen, um die Inzidenz von Übelkeit und Schwindel zu verringern.

Die Bioverfügbarkeit von Pirfenidon bei Menschen wurde nicht bestimmt.

Distribution im Körper

Pirfenidon bindet an menschliche Plasmaproteine, vor allem an Serumalbumin. Die mittlere Gesamtbindungsrate lag bei den in klinischen Studien beobachteten Konzentrationen (1 bis 100 $\mu\text{g/ml}$) bei 50-58 %. Das orale mittlere apparente Verteilungsvolumen im Steady State

beträgt etwa 70 l, was darauf hindeutet, dass die Verteilung von Pirfenidon in die Gewebe gering ist.

Biotransformation

In-vitro-Stoffwechselstudien mit Lebermikrosomen zeigen, dass Pirfenidon zu etwa 48 % durch CYP1A2 metabolisiert wird und andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1 jeweils weniger als 13 % beitragen. In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wurde bislang keine Aktivität des Hauptmetaboliten (5-Carboxy-Pirfenidon) festgestellt, selbst in beträchtlich höheren Konzentrationen oder Dosen als denjenigen, die mit einer Aktivität von Pirfenidon selbst verbunden sind.

Elimination

Die orale Clearance von Pirfenidon scheint schwach sättigbar zu sein. In einer Dosisfindungsstudie mit mehreren Dosen bei gesunden älteren Erwachsenen, die Dosen im Bereich von 267 mg bis 1335 mg dreimal täglich erhielten, nahm die mittlere Clearance oberhalb einer Dosis von 801 mg dreimal täglich um ca. 25 % ab. Nach einer Einzeldosisgabe von Pirfenidon an gesunde ältere Erwachsene betrug die mittlere apparente terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 2,4 Stunden. Ca. 80 % einer oral verabreichten Dosis von Pirfenidon werden innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe im Urin ausgeschieden. Pirfenidon wird zum größten Teil in Form des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon (>95 % der wiedergefundenen Menge) ausgeschieden, und weniger als 1 % wird als unverändertes Pirfenidon im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Pirfenidon und des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurde mit der bei Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Ergebnisse zeigten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosis von 801 mg Pirfenidon (3 x 267-mg-Kapsel) eine mittlere Zunahme der Pirfenidon-Exposition von 60 %. Pirfenidon sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden,

besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Esbriet[®] ist bei schwerer Leberfunktionsstörung und terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pirfenidon zwischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz und Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Der Wirkstoff wird überwiegend zu 5-Carboxy-Pirfenidon verstoffwechselt, und die Pharmakokinetik dieses Metaboliten ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung verändert. Die zu erwartende Kumulation des Metaboliten im Steady State ist jedoch pharmakodynamisch unbedeutend, weil die terminale Eliminationshalbwertszeit bei diesen Patienten nur 1–2 Stunden beträgt. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, die mit Pirfenidon behandelt werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Pirfenidon ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin- Clearance <30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation).

Populationspharmakokinetische Analysen von 4 Studien bei gesunden Probanden oder Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Studie bei Patienten mit IPF zeigten keine klinisch relevante Wirkung des Alters, des Geschlechts oder der Körpergröße auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon. (EMA 2011a)

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Substanz Pirfenidon wird mit der Zulassung von Esbriet[®] durch die EMA am 28.02.2011 (EMA/839192/2010; EMEA/H/C/002154) das erste Mal in Deutschland zugelassen. Es handelt sich um das erste und einzige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose Weitere Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus sind nicht bekannt. Eine Abgrenzung zu anderen bereits in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln kann daher hier nicht vorgenommen werden. (EMA 2011b)

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Esbriet [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF)	28.02.2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

- EMA Zulassungserteilung, Schreiben vom 01.03.2011 (EMA 2011b)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
EU	Esbriet® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF)	28.02.2011	A
Japan	Zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose	16.10.2008	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

- EU: EPAR Produktinformation vom 28.02.2011, veröffentlicht am 11.03.2011; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf (EMA 2011a)
- Japan: “Review Report Pirespa (Pirfenidone)” (PMDA 2008): <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Pirespa-Pirfenidone.pdf> 14.03.2011

Datum der Zulassungserteilung:

- EU: EMA Zulassungserteilung, Schreiben vom 01.03.2011 (EMA 2011b)
- Japan: Liste mit zugelassenen Produkten 2008 / Neue Arzneimittel:
<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/list/NewdrugsFY2008.pdf> 14.03.2011
(PMDA 2008)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

für 2.1.1.

Die Informationen wurden aus der Zulassungserteilung von der EMA vom 28.02.2011 an die InterMune Ltd. übernommen. (EMA 2011b)

Die Pharmazentralnummern wurden InterMune zugeteilt.

für 2.1.2.

Der Wirkmechanismus wurde anhand der EPAR-Produktinformation beschrieben, die der InterMune Ltd. mit der Zulassungserteilung von der EMA vom 28.02.2011 vorliegen. Diese Informationen sind ebenfalls online bei der EMA unter http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf einzusehen.

für 2.2.3.

Der Zulassungsstatus für Pirfenidon in den einzelnen Ländern war InterMune bekannt. Die abgefragten Informationen für Japan wurden aus den Zulassungsunterlagen übernommen, die auf der Internetseite der PMDA, der japanischen Zulassungsbehörde, veröffentlicht sind. Diese wurden mit Hilfe einer gezielten Handrecherche auf der Internetseite der PMDA identifiziert. Die Suche wurde am 14.03.2011 durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

EMA. Esbriet: EPAR Produktinformation.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf . 2011a.
Ref ID: 03
Ref Type: Online Source

EMA. Marketing Authorisation Notification. 1-3-2011b.
Ref ID: 04
Ref Type: Generic

Noble, P.W., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Glassberg, M.K., Kardatzke, D., King, T.E., Jr., Lancaster, L., Sahn, S.A., Szwarzberg, J., Valeyre, D., & du Bois, R.M. 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*, 377, (9779) 1760-1769 available from: PM:21571362
Ref ID: 01

PMDA. Report on the Deliberation Results. 16-9-2008.
Ref ID: 05
Ref Type: Generic

Schaefer, C.J., Ruhrmund, D.W., Pan, L., Seiwert, S.D., & Kossen, K. 2011. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev*, 20, (120) 85-97 available from: PM:21632796
Ref ID: 02