

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlr[®])

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
BI-Stamm	Hochvirulenter <i>Clostridium-difficile</i> -Stamm, der in der Restriktions-Endonukleasen-Analyse als Typ BI, in der PCR als Ribotyp 027, Toxinotyp III und in der Pulsfeldgelelektrophorese als North American Profile 1 (NAP1) charakterisiert wird.
CDAD	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I ²	Maß für die Heterogenität der Studien
KI	Konfidenzintervall
MHK ₉₀	Minimale Hemmkonzentration für 90 % der getesteten Stämme
PD	Pharmakodynamik
P-gp	<i>Permeability glycoprotein</i>
PK	Pharmakokinetik
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Relatives Risiko
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	Versus

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Georg-Brauchle-Ring 64 – 66 80992 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Reinhard Tuschl
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Georg-Brauchle-Ring 64 – 66 80992 München
Telefon:	+49 89 4544 1493
Fax:	+49 89 4544 5493
E-Mail:	reinhard.tuschl@astellas.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B.V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 P.O. Box 344 2300 AH Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fidaxomicin
Markenname:	Dificlir®
ATC-Code:	A07AA12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Fidaxomicin ist das erste Antibiotikum aus der neuen Klasse der Makrozykline. Es hemmt die RNA-Synthese durch Inhibition der RNA-Polymerase, ist bakterizid wirksam und verfügt über ein enges Wirkspektrum gegenüber fast allen Clostridien inklusive *Clostridium difficile*, sowie eine nur sehr schwache Aktivität gegen andere grampositive Erreger wie Staphylokokken und Enterokokken.

Therapeutisch im Vordergrund steht die gute Aktivität gegen *Clostridium difficile*. Dabei wird durch Fidaxomicin im Gegensatz zu Vancomycin, Metronidazol und Rifaximin sowohl die Sporenbildung von *Clostridium difficile* inhibiert als auch die Toxinproduktion des Erregers gehemmt. Aufgrund der sehr selektiven Wirkung gegen *Clostridium difficile* bleibt die natürliche mikrobielle Darmflora weitgehend unbeeinflusst. Diese Eigenschaften führen zu signifikant niedrigeren Rückfallraten der *Clostridium-difficile*-Infektion im Vergleich zu Vancomycin.

Da Fidaxomicin kaum aus dem Magendarmtrakt resorbiert wird, ist zudem das Risiko für systemische Nebenwirkungen gering.

Die minimale Hemmkonzentration für 90 % der getesteten Stämme (MHK₉₀) von Fidaxomicin gegenüber *Clostridium difficile* liegt bei 0,25 mg/L. Damit ist die *in vitro*-Aktivität achtfach höher als die von Vancomycin (MHK₉₀: 2,0 mg/L).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.
--

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von <i>Clostridium-difficile</i>-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridium-difficile</i>-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. <u>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:</u> Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: A07AA12 <u>Wirkmechanismus:</u> Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline. Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es beeinflusst die RNA-Polymerase an anderer Stelle als Rifamycine. Die Hemmung der RNA-Polymerase von Clostridien tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von <i>Escherichia coli</i> (1 µM vs. 20 µM). Dies erklärt zum Teil die signifikante Spezifität der Aktivität von Fidaxomicin. Es wurde gezeigt, dass Fidaxomicin die Sporulation von <i>Clostridium difficile</i> <i>in vitro</i> hemmt. <u>Pharmakokinetik (PK)/Pharmakodynamik (PD)-Beziehung:</u> Fidaxomicin ist ein lokal wirksames Arzneimittel. Als topisches Arzneimittel kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden, jedoch zeigen <i>in vitro</i>-Daten, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die Zeit über der MHK der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft zur klinischen Wirksamkeit ist.	05.12.2011	A

<u>Breakpoint-Werte:</u> Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Daher ist eine Bestimmung von klinischen <i>Breakpoint</i>-Werten nicht relevant. Der epidemiologische <i>Cut-off</i>-Wert für Fidaxomicin und <i>Clostridium difficile</i> zur Unterscheidung der Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbenen Resistenzeigenschaften liegt bei $\geq 1,0$ mg/L. <u>Antimikrobielles Wirkspektrum:</u> Fidaxomicin ist ein Antibiotikum mit engem Wirkspektrum und bakterizider Wirkung gegen <i>Clostridium difficile</i>. Die MHK_{90} von Fidaxomicin gegenüber <i>Clostridium difficile</i> liegt bei 0,25 mg/L und die MHK_{90} des Hauptmetaboliten OP-1118 bei 8 mg/L. Gramnegative Erreger sind intrinsisch nicht gegenüber Fidaxomicin empfindlich. <u>Auswirkungen auf die Darmflora:</u> Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die <i>Bacteroides</i>-Konzentrationen oder andere wichtige Komponenten der Mikrobiota im Stuhl von CDI-Patienten hatte. <u>Resistenzmechanismus:</u> Es sind keine übertragbaren Elemente bekannt, die eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin verleihen. Darüber hinaus wurden keinerlei Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen entdeckt, einschließlich Betalaktame, Makrolide, Metronidazol, Chinolone, Rifampicin und Vancomycin. Spezifische Mutationen der RNA-Polymerase sind mit einer verminderten Empfindlichkeit für Fidaxomicin verbunden. <u>Klinische Wirksamkeit:</u> In den zulassungsentscheidenden klinischen Studien wurde die Rezidivrate in den 30 Tagen nach der Behandlung als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war unter Fidaxomicin signifikant		
--	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geringer (14,1 % versus 26,0 % mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von [-16,8 %; -6,8 %]); allerdings waren diese Studien nicht prospektiv zum Nachweis der Prävention einer Reinfektion mit einem neuen <i>Clostridium difficile</i>-Stamm angelegt. <u>Kinder und Jugendliche:</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat DIFICLIR von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen bei der durch <i>Clostridium difficile</i> verursachten Enterokolitis zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei nicht schweren, behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen	Metronidazol
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei schweren Krankheitsverläufen	Vancomycin
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei rekurrenten Krankheitsverläufen	Vancomycin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Unterteilung der Indikation sowie die Bestimmung der jeweils anzuwendenden zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgten im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 05.04.2012. Die Geschäftsstelle erläuterte: „In den maßgeblichen Leitlinien *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen werden in Abhängigkeit vom Schweregrad unterschiedliche Behandlungsstrategien empfohlen. Folglich erachtet der G-BA eine Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Schwere der Krankheitsverläufe als sinnvoll. Somit ist für die Patientengruppe a) also bei nicht-schweren behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen als zweckmäßige Vergleichstherapie Metronidazol bestimmt worden und bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen Vancomycin.“ Astellas stimmt dieser Festlegung zu.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nicht-schwere, behandlungspflichtige Krankheitsverläufe sollen jedoch nicht im Fokus dieses Dokuments stehen, da der Einsatz von Fidaxomicin bei diesen Patienten in der klinischen Praxis nicht zu erwarten ist.

Für nicht-schwere behandlungspflichtige Krankheitsverläufe beansprucht Astellas keinen Zusatznutzen. Aus diesem Grund wird ein Vergleich mit Metronidazol nicht dargestellt.

Im Nutzendossier werden basierend auf der Zulassungssituation und dem G-BA Beratungsgespräch Vancomycin Enterocaps[®] als Vergleichstherapie herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin standen zwei doppelblinde Phase-3-Studien mit insgesamt mehr als 1.100 erwachsenen Patienten zur Verfügung. In beiden Studien wurden Patienten mit einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö eingeschlossen. Die Richtigkeit der klinischen Diagnose musste jeweils durch einen positiven Nachweis des *Clostridium-difficile*-Toxins bestätigt werden.

Im Vergleich zu einer Vancomycin-Therapie erwies sich die Behandlung mit Fidaxomicin sowohl auf Studienpopulationsebene als auch bei einzelnen Subgruppenanalysen auf Studienpopulationsebene hinsichtlich der Endpunkte „Rückfall“ und „Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)“ als signifikant überlegen.

In einer gepoolten Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem Relativen Risiko (RR) von 0,55 (95 %-KI: [0,42; 0,71], $p < 0,00001$, $I^2 = 0 \%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Dieser wurde durch die Sensitivitätsanalyse auf Basis des enger gefassten, modifizierten Endpunkts „Rückfall“ bestätigt: RR von 0,59 (95 %-KI: [0,47; 0,76], $p < 0,0001$, $I^2 = 0 \%$).

In der Einzelanalyse für den Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,20 (95 %-KI: [0,09; 0,44], $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

In den Subgruppenanalysen war dieser für nicht schwer erkrankte Patienten besonders ausgeprägt: RR von 0,11 (95 %-KI: [0,03; 0,35], $p = 0,0002$).

Für die weiteren Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachgewiesen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da sich darüber hinaus keine Belege für oder Hinweise auf Interaktionen zeigten, können die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subpopulationen der schweren und rekurrenten Fälle übertragen werden.

Somit ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens Vancomycin-resistenter Enterokokken.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei nicht schweren, behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen	nein
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei schweren Krankheitsverläufen	ja
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö bei rekurrenten Krankheitsverläufen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fidaxomicin standen zwei qualitativ hochwertige doppelblinde Phase-3-Studien mit insgesamt mehr als 1.100 erwachsenen Patienten zur Verfügung. Im Vergleich zu einer Vancomycin-Therapie erwies sich die Behandlung mit Fidaxomicin auf Studienpopulationsebene und bei Subgruppenanalysen hinsichtlich der Endpunkte „Rückfall“ und „VRE“ als signifikant überlegen.

In einer gepoolten Meta-Analyse für den Endpunkt „Rückfall“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,55 (95 %-KI: [0,42; 0,71], $p < 0,00001$, $I^2 = 0 \%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Dieser wurde durch die Sensitivitätsanalyse auf Basis des enger gefassten, modifizierten Endpunkts „Rückfall“ bestätigt: RR von 0,59 (95 %-KI: [0,47; 0,76], $p < 0,0001$, $I^2 = 0 \%$).

Rückfälle stellen nach ESCMID und wie in Modul 3, Kapitel 3.2.2. dargestellt, aufgrund des Mortalitätsrisikos, der Krankheitslast und der Kosten eines der größten Probleme bei CDI dar. Eine Halbierung ist daher als erheblicher Zusatznutzen zu werten.

In den Subgruppenanalysen verstärkte sich der Vorteil von Fidaxomicin weiter bei Patienten ohne BI-Erregerstamm: RR von 0,35 (95 %-KI: [0,23; 0,55], $p < 0,00001$, $I^2 = 0 \%$). Da eine Identifizierung des *Clostridium-difficile*-Stammes in der alltäglichen Praxis nicht durchgeführt wird, wird im vorliegenden Dossier auf eine weitere Unterteilung der Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, auf Subgruppenebene für den *Clostridium difficile*-Stamm verzichtet.

Der Vorteil von Fidaxomicin verstärkte sich weiterhin für Patienten ohne systemische Antibiotika-Begleittherapie: RR von 0,25 (95 %-KI: [0,12; 0,54], $p = 0,0004$, $I^2 = 0 \%$). Da die erste Maßnahme bei einer CDI das Absetzen bestehender antibiotischer Therapien ist, stellen Patienten, bei denen dies nicht möglich ist, eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Für die Gruppe der Patienten mit systemischer Antibiotika-Begleittherapie blieb der Vorteil hinsichtlich der Rückfälle ebenfalls erhalten: RR von 0,66 (95 %-KI: [0,48; 0,91], $p = 0,01$, $I^2 = 22 \%$).

In der Einzelanalyse für den Endpunkt „VRE“ zeigte sich auf Studienpopulationsebene mit einem RR von 0,20 (95 %-KI: [0,09; 0,44], $p < 0,0001$), ein statistisch signifikanter Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

In den Subgruppenanalysen war dieser für nicht schwer erkrankte Patienten besonders ausgeprägt: RR von 0,11 (95 %-KI: [0,03; 0,35], $p = 0,0002$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wie in Modul 3, Kapitel 3.2.2., dargestellt, stellt die Resistenzentwicklung von Enterokokken gegenüber Vancomycin ein gravierendes Problem dar. Eine Reduktion der Resistenzraten um 80 % ist daher als erheblicher Zusatznutzen zu werten.

Da die Datenbasis jedoch nur aus Patienten bestand, die zu Beginn und zum Ende der Therapie eine Stuhlprobe abgeliefert hatten, und dadurch eingeschränkt war, und da außerdem Daten zu VRE lediglich aus einer Studie vorlagen, wurde die Ergebnissicherheit auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Somit liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin hinsichtlich VRE vor, der bei nicht schwer erkrankten Patienten besonders ausgeprägt ist.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Effektschätzer, Konfidenzintervalle und Interaktionspotentiale sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte ergibt sich

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei schweren Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich der Rückfallraten;
- ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fidaxomicin vs. Vancomycin bei rekurrenten Fällen hinsichtlich des Auftretens von VRE.

Für die weiteren Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fidaxomicin und Vancomycin nachgewiesen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Fidaxomicin vs. Vancomycin	
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI], Heterogenität [I^2]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	0,98 [0,63; 1,52] $I^2 = 0 \%$	0,92
Morbidität		
Heilung ^a	1,02 [0,97; 1,07] $I^2 = 0 \%$	0,40
Modifizierter Endpunkt Heilung	1,02 [0,96; 1,08] $I^2 = 0 \%$	0,55
Rückfall ^a	0,55 [0,42; 0,71] $I^2 = 0 \%$	< 0,00001
Modifizierter Endpunkt Rückfall	0,59 [0,47; 0,76] $I^2 = 0 \%$	< 0,0001
Ungeformte Stuhlgänge ^b	0,03 [-0,12; 0,17] $I^2 = 0 \%$	0,71
VRE ^c	0,20 [0,09; 0,44] I^2 nicht berechenbar	< 0,0001
Erbrechen ^a	1,15 [0,75; 1,77] $I^2 = 0 \%$	0,51
Fieber ^a	1,13 [0,79; 1,62] $I^2 = 0 \%$	0,49
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse ^a	1,04 [0,96; 1,13] $I^2 = 0 \%$	0,34
Schwere unerwünschte Ereignisse ^a	1,14 [0,89; 1,46] $I^2 = 0 \%$	0,30
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	1,10 [0,90; 1,35] $I^2 = 0 \%$	0,35
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,95 [0,64; 1,40] $I^2 = 0 \%$	0,80
I^2 : Maß für die Heterogenität der Studien a: Das RR wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. b: Die <i>Standardized Mean Difference</i> wurde auf Basis einer Meta-Analyse berechnet. c: Für den Endpunkt „VRE“ wurde das RR nur auf Basis der Studie 101.1.C.003 berechnet, so dass für diesen keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte und somit auch die Berechnung der Heterogenität I^2 entfällt.		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Pathogene Stämme von *Clostridium difficile* produzieren Toxine, die eine Gewebsschädigung des menschlichen Darms hervorrufen. Hieraus resultiert eine wässrige Diarrhö mit mindestens drei und in schweren Fällen über zehn Stuhlgängen pro Tag (CDI).

Bei schwereren Verläufen kommen weitere Symptome wie z. B. krampfartige Unterbauchschmerzen, Fieber und eine Leukozytose in Blut und Stuhl hinzu. Die Fäzes können Schleimbeimengungen enthalten und zum Teil auch blutig sein. In schweren Fällen kann eine schnell voranschreitende Kolitis mit einer Darmperforation auftreten, was unbehandelt zum Tod führen kann. Ca. 10 % aller Patienten entwickeln fulminante Verläufe, wie pseudomembranöse Enterokolitis, Sepsis, toxisches Megakolon oder Ileus.

Risikofaktoren für den Erwerb einer CDI sind u. a. Anwendung von Breitbandantibiotika, Immunsuppression und Krankenhausaufenthalt.

Häufig wird die Infektion nosokomial erworben. Dies führt zu einer doppelten Belastung: Zum einen durch die CDI und zum anderen durch die Grunderkrankung, die zur ursprünglichen Krankenhausaufnahme führte.

Bei schweren Infektionen müssen die Patienten über einen längeren Zeitraum stationär behandelt werden.

CDI ist die vierthäufigste nosokomiale Infektion in Deutschland und das RKI ordnete den Erreger *Clostridium difficile* in die Kategorie „höchste Priorität“ in einer Prioritätenliste an Infektionserregern ein.

Gemäß der Zulassung darf Fidaxomicin bei allen Patienten mit CDI, unabhängig von Schweregrad oder Verlaufsform, angewendet werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ein erhebliches Problem in der Therapie der CDI ist das hohe Risiko für Rückfälle. Nach der bisherigen Standardtherapie mit Vancomycin oder Metronidazol entwickeln bis zu 25 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen einen Rückfall. Rund 45 % dieser Patienten erleiden einen zweiten und von diesen wiederum 65 % einen dritten Rückfall. Bei 3 bis 5 % aller Patienten treten trotz der Umstellung der antibiotischen Therapie mehr als sechs Rückfälle auf.

Die finanziellen, räumlichen und personellen Ressourcen, die zur Behandlung schwer erkrankter Patienten vorgehalten werden müssen, sind enorm.

Ein weiteres, gravierendes, therapeutisches Problem stellt das vermehrte Auftreten von VRE in den letzten Jahren dar, das insbesondere aus einer vermehrten Anwendung von oralem Vancomycin resultiert.

Dabei ist Vancomycin sehr häufig das einzige Reserveantibiotikum, um multiresistente Bakterien zu bekämpfen, welche die Ursache für schwere und lebensbedrohliche Infektionen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten sind. Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik stellt die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen, wie z. B. die der Makrozykline, schon für sich allein einen enormen Fortschritt in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten dar.

Und schließlich stellt die Behandlung von Patienten mit einer CDI, die aufgrund einer zusätzlich vorliegenden, schweren systemischen Infektion weiter mit systemischen Antibiotika behandelt werden müssen, eine therapeutische Herausforderung dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	14.230
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Erwachsene Patienten mit einer schweren <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	erheblich	3.643
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Erwachsene Patienten mit einer rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	erheblich	2.485
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	erheblich	5.206 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Wie in Modul 3 ausgeführt, addieren sich schwere und rekurrende Fälle nicht auf.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	2.292 €	32.609.866 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
32.609.866 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Erwachsene Patienten mit einer schweren <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	2.292 €	8.348.401 €
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Erwachsene Patienten mit einer rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	2.292 €	5.694.696 €
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Erwachsene Patienten mit einer schweren und/oder rekurrenten <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	2.292 €	11.930.215 € ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Wie in Modul 3 ausgeführt, addieren sich schwere und rekurrenzierende Fälle nicht auf.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.930.215 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö	Vancomycin Enterocaps [®]	Erwachsene Patienten mit einer <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö	242 € bis 1.383 €	3.441.346 € bis 19.681.980 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene und ältere Menschen (≥ 65 Jahre) 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Gegensatz zu Vancomycin ist eine Dosisanpassung von Fidaxomicin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitig ausgedehnter Entzündung der Darmschleimhaut nicht erforderlich. Zudem ist während einer Behandlung mit Fidaxomicin im Gegensatz zu Vancomycin eine Überwachung der Hörfunktion, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Hörschädigung und gleichzeitiger Einnahme von Vancomycin und anderer ototoxischer Medikamente, nicht notwendig. Dennoch sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Fidaxomicin ist zur oralen Anwendung bestimmt. Fidaxomicin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion, pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher *Clostridium-difficile*-Infektion mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron und Dabigatranetexilat wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp und möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp.

Eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron, Amiodaron und Dabigatranetexilat wird nicht empfohlen.

Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.