

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlr[®])

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Darstellung der Wirkmechanismen von Fidaxomicin und vergleichbaren Substanzen (Astellas Pharma Europe 2011)	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDAD	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
MHK ₉₀	Minimale Hemmkonzentration für 90 % der getesteten Stämme
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)

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 2.2); 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 2.2 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:	Fidaxomicin
Markenname:	Dificlir®
ATC-Code:	A07AA12

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
9537658	EU/1/11/733/004	200 mg	20 x 1 Filmtablette in einzeln perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (10 Filmtabletten je Blisterkarte; 2 Blisterkarten pro Schachtel)

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.

Fidaxomicin ist das erste Antibiotikum aus der neuen Klasse der Makrozykline. Es hemmt die bakterielle RNA-Synthese durch Inhibition der RNA-Polymerase (Artsimovitch 2012), ist bakterizid wirksam (Babakhani 2012) und verfügt über ein enges Wirkspektrum gegenüber fast allen Clostridien inklusive *Clostridium difficile*, sowie über eine nur sehr schwache Aktivität gegen andere grampositive Erreger wie Staphylokokken und Enterokokken. Ähnlich wie Rifampicin beeinflusst es die RNA-Polymerase, allerdings tritt es mit dem bakteriellen Enzym an anderer Stelle in Wechselwirkung als die Rifamycine. (Artsimovitch 2012)

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 (Babakhani 2012; Gomez 2011) als auch die Toxinproduktion des Erregers gehemmt (Sims 2011). Aufgrund der sehr selektiven Wirkung gegen *Clostridium difficile* bleibt die natürliche, mikrobielle Darmflora weitgehend unbeeinflusst (Louie 2012; Tannock 2010). Diese Eigenschaften führen zu signifikant niedrigeren Rückfallraten der *Clostridium-difficile*-Infektion im Vergleich zu Vancomycin.

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. (European Medicines Agency 2011)

Da Fidaxomicin kaum aus dem Magendarmtrakt resorbiert wird, ist zudem das Risiko für systemische Nebenwirkungen gering. (Sears 2012; Weiss 2012)

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.

Fidaxomicin besitzt einen 18-gliedrigen Laktonring als Grundstruktur.

Unterschiede im Wirkmechanismus zu anderen Antibiotika lassen erkennen, dass keine Verwandtschaft mit anderen verfügbaren Antibiotika besteht (Astellas Pharma Europe 2012; Duggan 2011). So wirkt Fidaxomicin in einem früheren Stadium und durch einen gesonderten Mechanismus im Vergleich zu anderen Transkriptionshemmern wie Rifamycin (siehe Abbildung 1). Dies erklärt, warum Kreuzresistenzen mit diesen Wirkstoffen bisher nicht aufgetreten sind (Astellas Pharma Europe 2011).

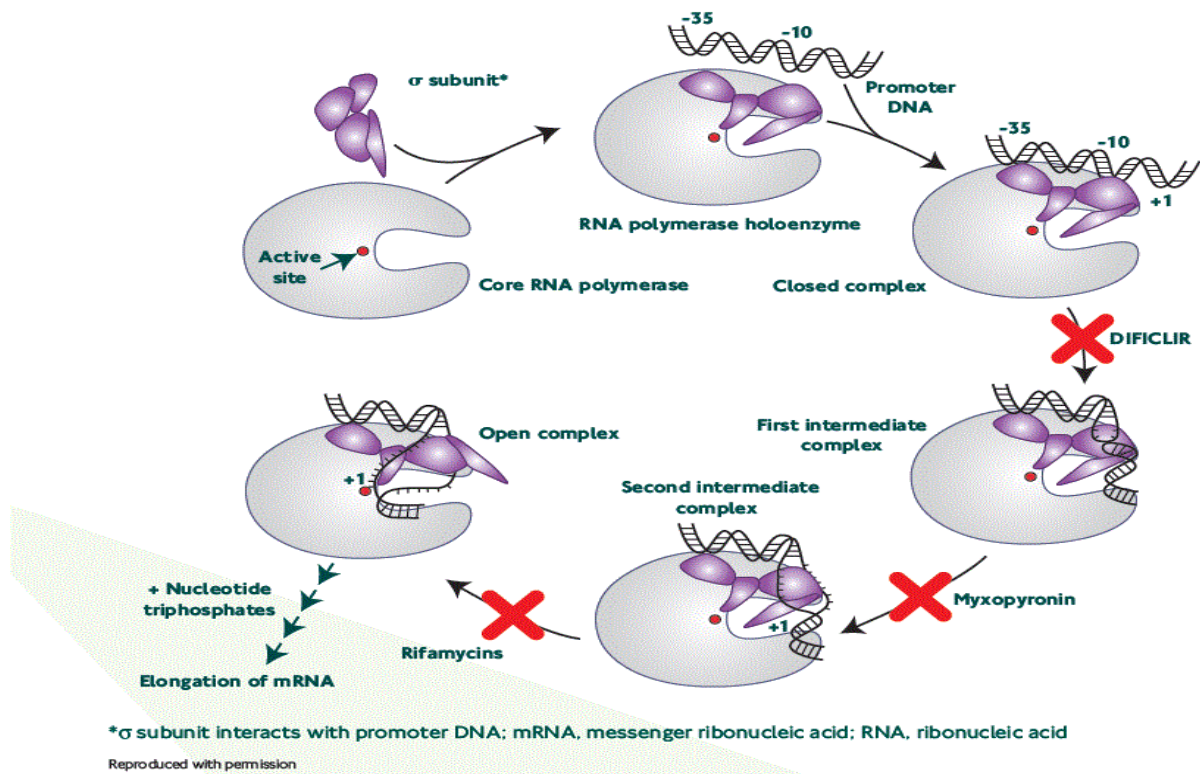


Abbildung 1: Darstellung der Wirkmechanismen von Fidaxomicin und vergleichbaren Substanzen (Astellas Pharma Europe 2011)

Die minimale Hemmkonzentration für 90 % der getesteten Stämme (MHK_{90}) von Fidaxomicin gegenüber *Clostridium difficile* liegt bei 0,25 mg/L. Damit ist die *in vitro*-Aktivität achtfach höher als die von Vancomycin (MHK_{90} : 2,0 mg/L). (Astellas Pharma Europe 2012; Venugopal 2012).

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 Dokuments 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
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		
--	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für Fidaxomicin entnommen. (Astellas Pharma Europe 2012)

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.

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	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	DIFICID ist indiziert bei Erwachsenen ≥ 18 Jahre zur Behandlung der <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierten Diarrhö.	27.05.2011	A
Kanada	DIFICID ist indiziert zur Behandlung der <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion (CDI) bei Erwachsenen (18 Jahre oder älter).	05.07.2012	A
Taiwan	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen bei Erwachsenen (genauer Wortlaut nicht verfügbar)	20.07.2012	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.

Die Informationen stammen von der Konzernzentrale Astellas Pharma Europe Ltd. sowie dem Lizenzgeber von Fidaxomicin, Optimer Pharmaceuticals Inc., und wurden in der

kommerziellen Datenbank Citeline® der Informa UK Ltd. auf Vollständigkeit und Aktualität überprüft.

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.

Um publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassene Anwendungsgebiete zu identifizieren, wurde eine Freihandsuche im Internet durchgeführt. Die Auswahl erfolgte nach der am besten verfügbaren Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Die Informationen zum Abschnitt 2.1.1 wurden der Fachinformation für Fidaxomicin entnommen (Astellas Pharma Europe 2012). Diese Quellen sind öffentlich zugänglich und enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben.

Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen vorrangig wissenschaftlichen Abstracts und Publikationen aus der Freihandsuche sowie der Fachinformation für Fidaxomicin (Astellas Pharma Europe 2012).

Wie im Abschnitt 2.2.1 gefordert, wurde der Wortlaut der Fachinformation entnommen. Die Fachinformation gibt gesicherte Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf die sich dieses Dossier bezieht.

Die Angaben im Abschnitt 2.2.3 wurden bei der Konzernzentrale per E-Mail erbeten. Von dort erfolgte auch die Kontaktaufnahme zum Lizenzgeber von Fidaxomicin, Optimer Pharmaceuticals Inc. Zur genannten Datenbank Citeline® besteht ein kostenpflichtiger Zugang unseres Unternehmens. Die Abfrage erfolgte am 07.11.2012.

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).

1. Artsimovitch, I.; Seddon, J.; Sears, P., 2012. Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S127-S131.
2. Astellas Pharma Europe, 21-12-2011. Dificlir - Product Monograph.
3. Astellas Pharma Europe, 2012 Oktober. Fachinformation Dificlir 200 mg Filmtabletten.

4. Babakhani, F.; Bouillaut, L.; Gomez, A.; Sears, P.; Nguyen, L.; Sonenshein, A.L., 2012. Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S162-S169.
5. Duggan, S.T., 2011. Fidaxomicin: in *Clostridium difficile* infection. *Drugs*, 71, (18), 2445-2456.
6. European Medicines Agency., 2011 December. Difclir: EPAR summary for the public. EMA/806948/2011, EMEA/H/C/2087. London, UK.
7. Gomez, A.; Sears, P.; Nguyen, L.; Babakhani, F., 2011. Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *ICAAC*, 17.- 20.September 2011, Chicago, IL, USA, Abstract C1-632.
8. Louie, T.J.; Cannon, K.; Byrne, B.; Emery, J.; Ward, L.; Eyben, M. et al., 2012. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S132-S142.
9. Sears, P.; Crook, D.W.; Louie, T.J.; Miller, M.A.; Weiss, K., 2012. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S116-S120.
10. Sims, C.; Gomez, A.; Sears, P.; Babakhani, F., 2011. Fidaxomicin inhibits production of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile*. *ICAAC*, 17.- 20.September 2011, Chicago, IL, USA, Abstract C1-634.
11. Tannock, G.W.; Munro, K.; Taylor, C.; Lawley, B.; Young, W.; Byrne, B. et al., 2010. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiol.*, 156, (Pt 11), 3354-3359.
12. Venugopal, A.A.; Johnson, S., 2012. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin.Infect.Dis.*, 54, (4), 568-574.
13. Weiss, K.; Allgren, R.L.; Sellers, S., 2012. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infections. *Clin.Infect.Dis.*, 55 Suppl 2, S110-S115.