

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fidaxomicin (Dificlir™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.03.2020

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathogenese der <i>C. difficile</i> Infektion; entnommen aus [Furuya-Kanamori 2015].....	8
Abbildung 2: Bakterielle Zielstrukturen zur Behandlung der <i>C. difficile</i> Infektion; entnommen aus [Peng 2018].....	9
Abbildung 3: Chemische Struktur von Fidaxomicin; entnommen aus [Golan 2012].....	9
Abbildung 4: Transkriptionsinitiationsweg; entnommen aus [Artsimovitch 2012].....	10
Abbildung 5: Hemmung der RNA-Polymerase durch Fidaxomicin; entnommen aus [Venugopal 2012].....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDAD	<i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektionen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
mRNA	<i>Messenger</i> -Ribonukleinsäure
NAP1	<i>North American Profile 1</i>
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
RNAP	RNA-Polymerase
RP _c	Geschlossener Komplex
RP _{II} , RP _{II}	Intermediärer Komplex
RP _O	offener Komplex

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.

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 Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fidaxomicin
Handelsname:	Dificlir TM
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/1/11/733/003-004	200 mg	20 x 1 Filmtablette
nicht verfügbar	EU/1/11/733/005	40 mg/ml	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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.

Der Wirkstoff Fidaxomicin (DificlirTM) ist als Filmtablette indiziert „zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg“ bzw. als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen „zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen¹, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren“. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

Seit dem 05.12.2011 ist Fidaxomicin bereits als Filmtablette zur Behandlung der CDI bei erwachsenen Patienten ≥ 18 Jahre zugelassen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, European Medicines Agency (EMA) 2011] Im Zuge der Umsetzung des von der EMA vorgegebenen *Paediatric Investigation Plan* (PIP) für Dificlir wurde basierend auf einer Studie zum einen die Indikationserweiterung für die bereits zugelassene Filmtablette beantragt. Zum anderen wurde damit gekoppelt die Zulassung für die neu entwickelte Formulierung von Dificlir als „Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren bei der EMA beantragt. Das zugrundeliegende Dossier befasst sich somit mit der Indikationserweiterung der Filmtablette für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Körpergewicht von 12,5 kg zur Behandlung der CDI sowie ebenfalls mit der neuen Formulierung „Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ mit der Indikation für Kinder.

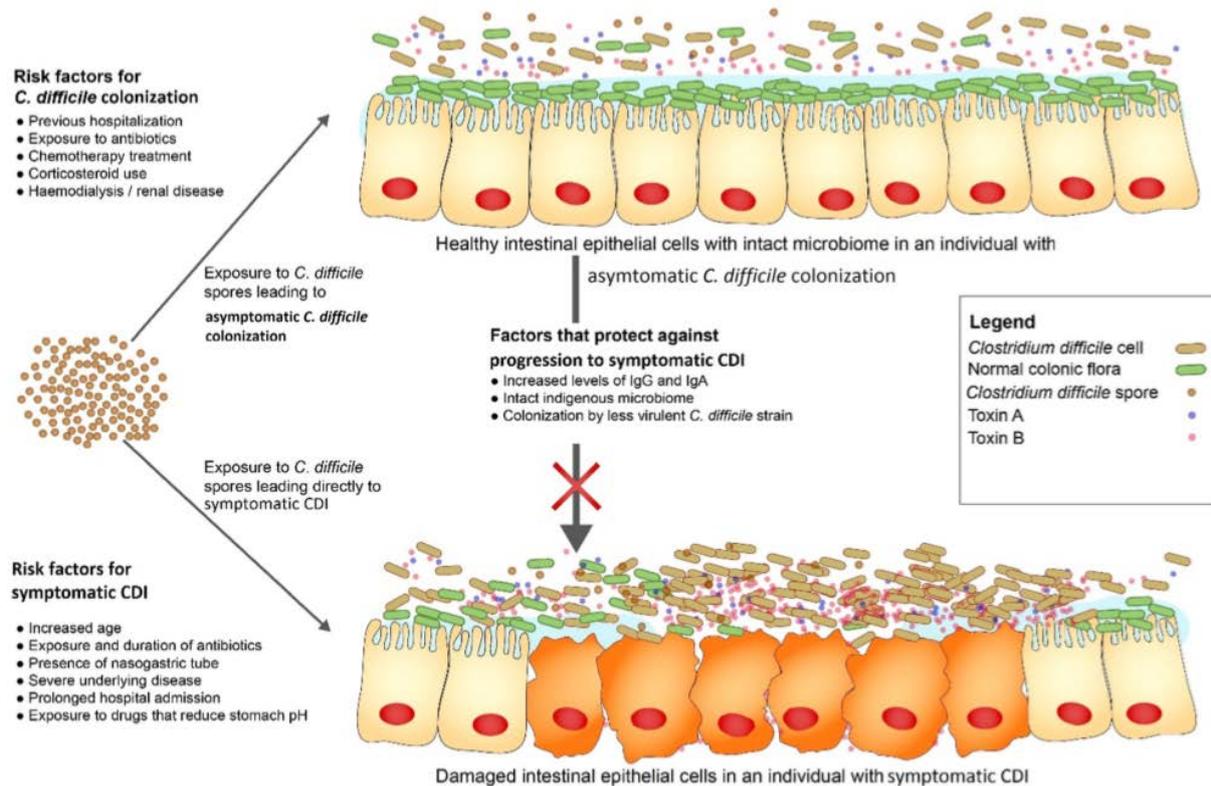
¹ Im Verlauf des Zulassungsverfahrens entschied die EMA ohne entsprechende Anfrage von Astellas die Darreichungsform des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aufgrund der geringen Resorption auch als alternative Darreichungsform für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schluckbeschwerden zuzulassen. Eine formale Bioäquivalenzprüfung der beiden Darreichungsformen wurde seitens der EMA aufgrund der geringen Resorption von Fidaxomicin als nicht notwendig erachtet. [European Medicines Agency (EMA) 2019a]

Hintergrund und Pathogenese

Bei *Clostridioides-difficile*-Infektionen handelt es sich um eine der häufigsten nosokomialen (Erwerb einer Infektion im Krankenhaus, Pflegeeinrichtung oder ambulanten Praxis bei medizinischer Maßnahme) und Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen. Ausgelöst werden CDI durch grampositive, obligat anaerob wachsende, sporenbildende Stäbchenbakterien, welche zur Gattung *Clostridioides* (griechisch: Spindel) gehören. [Lübbert 2018, Goudarzi 2014, DuPont 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2019, Bartlett 2002] Nach Re-Klassifizierung der Taxonomie im Jahr 2015 wird der Erreger *Clostridium difficile* heutzutage einer neuen Gattung, d. h. *Clostridioides* (Art: *Clostridioides difficile*), zugeordnet. [Lawson 2016] Derzeit sind dennoch beide Bezeichnungen weiterhin gebräuchlich.

Die reine Besiedelung des Darms mit *C. difficile* ist an sich nicht pathogen und verhält sich asymptomatisch. [Goudarzi 2014, Larson 1982, Stoesser 2017] Zu den protektiven Faktoren gegen eine Progression zur symptomatischen CDI zählen ein erhöhter Immunglobulin G /-A-Antikörper-Spiegel, ein intaktes Mikrobiom sowie die Kolonisation eines weniger virulenten *C. difficile* Stammes. [Furuya-Kanamori 2015] Dabei spielt die Zusammensetzung des Mikrobioms eine bedeutende Rolle und geht mit einer Vielzahl an Vorteilen einher, einschließlich wichtiger metabolischer Aktivitäten, dem Schutz vor pathogenen Keimen durch Verhinderung einer Kolonisation der Mikrobiota von diesen sowie der Stimulierung einer Immunantwort. [Schäffler 2018, Yacyshyn 2016] So nimmt eine Störung des ansässigen mikrobiellen Ökosystems einen signifikanten Einfluss auf die Struktur und die Funktion ein, welches den Verlust der Kolonisationsresistenz bedeuten kann. Dies begünstigt insbesondere das Auskeimen, das Wachstum und die Verbreitung der *C. difficile* im Darm. [Schäffler 2018]

Die Pathogenese einer *C. difficile* Infektion kann maßgeblich in drei klinische Phasen unterteilt werden: (1) mikrobielle Unterdrückung, (2) Zerstörung des intestinalen Mikrobioms und (3) einem zeitlichen Fenster der Vulnerabilität. [Yacyshyn 2016] Die erste Phase beinhaltet die Unterdrückung des normalen protektiven intestinalen Mikrobioms. Dies kann insbesondere in Folge eines Krankenhausaufenthaltes, einer Antibiotikabehandlung, einer Chemotherapie, eines Kortikosteroid-Gebrauchs oder einer Hämodialyse auftreten. [Furuya-Kanamori 2015, Yacyshyn 2016, Lübbert 2014, Robert Koch-Institut (RKI) 2018] Durch Aufnahme von *C. difficile* Sporen kommt es folglich zur Kolonisation der intestinalen Mikrobiota, woraufhin die Sporen zu vegetativen Zellen auskeimen und die Toxinproduktion fördern (siehe Abbildung 1). Diese Toxin-produzierenden Zellen verändern das gastrointestinale Epithel und rufen eine Immunantwort hervor, die zu den charakteristischen CDAD Symptomen führt (Phase 2 Zerstörung der Mikrobiota). [Yacyshyn 2016, Furuya-Kanamori 2015, Goudarzi 2014] Die Toxine A und B gelten dabei als die größten Virulenzfaktoren der *C. difficile*. [Joost 2009, Koon 2018, Goudarzi 2014] Die dritte Phase der Pathogenese besteht aus einem zeitlichen Fenster der Vulnerabilität für ein Rezidiv, welches aus der Behandlung der CDI resultiert. Die zur Behandlung der CDI eingesetzten Antibiotika unterdrücken nicht nur die *C. difficile*, sondern ebenso die endogene protektive Mikrobiota. [Yacyshyn 2016] Als weitere Prädiktoren einer Rekurrenz gelten Malignität, Diabetes und neurodegenerative Erkrankungen. [El-Matary 2019]

Abbildung 1: Pathogenese der *C. difficile* Infektion; entnommen aus [Furuya-Kanamori 2015]

Die zunehmende molekulare Typisierung von Erregerstämmen ermöglicht die Identifizierung von *C. difficile* Stämmen mit neuen Virulenz-, Risikofaktoren und Antibiotikaresistenzmustern, wie z. B. der hypervirulenten Stämme NAP1, BI oder des Ribotyp 027. [Hopkins 2018, McDonald 2018, Robert Koch-Institut (RKI) 2019] Der NAP1 Stamm hat die pädiatrische Population mit niedrigeren Inzidenzen erreicht als die Erwachsenen (10–19 % vs. > 50 %), allerdings ist unklar, ob dieser für die Schwere der Erkrankung bei Kindern verantwortlich ist. [American Academy of Pediatrics (AAP) 2013]

Der Erreger *C. difficile* stellt insbesondere eine Herausforderung aufgrund der Fähigkeit zur Bildung aerotoleranter Sporen dar. Diese schützen vor Austrocknung, Wärme sowie saurem pH-Wert und besitzen eine Toleranz gegenüber chemischen Substanzen, wie bspw. Desinfektionsmitteln, wodurch die Erreger länger überdauern können und schwerer zu eliminieren sind. [Robert Koch-Institut (RKI) 2019, Robert Koch-Institut (RKI) 2018] Als grampositives Bakterium besitzt *C. difficile* unterschiedliche therapeutische Zielstrukturen, zu denen unter anderem die Ribonukleinsäure (RNA)-Polymerase, Proteinbiosynthese, die bakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNA), Peptidoglykan-Synthese oder auch die Zellwand-/Membran Biosynthese gehören. In Abbildung 2 findet sich eine schematische Darstellung der verschiedenen bakteriellen Zielstrukturen, einschließlich zugehöriger Wirkstoffgruppen. [Peng 2018]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

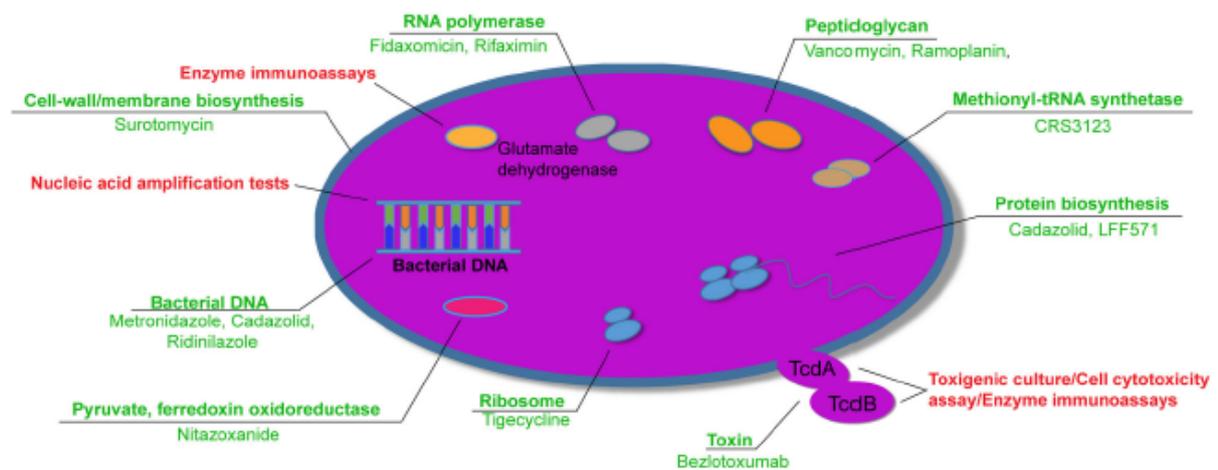


Abbildung 2: Bakterielle Zielstrukturen zur Behandlung der *C. difficile* Infektion; entnommen aus [Peng 2018]

Wirkmechanismus von Fidaxomicin

Fidaxomicin war der erste Vertreter der Antibiotika-Gruppe der Makrozykline und besteht aus einem ungesättigten 18-gliedrigen makrozyklischen Laktoring, bei dem an Kohlenstoffatom 12 eine Kohlenstoff-Zuckerkomponente sowie an Kohlenstoffatom 21 ein 6-Desoxy-Zucker gebunden ist (siehe Abbildung 3). [Zhanel 2015] Das Molekulargewicht beträgt 1.058 g/mol ($C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$). [Venugopal 2012] Fidaxomicin wird als Nebenprodukt bei der Fermentierung des Aktinomyceten *Dactylosporangium aurantiacum* spp. *hamdenesis* gewonnen. [Zhanel 2015, Venugopal 2012] Ursprünglich wurde die chemische Verbindung allerdings bereits im Jahr 1975 entdeckt, bekannt als Lipiarmycin A4, einem Metaboliten von *Actinoplanes deccanensis*. [Coronelli 1975]

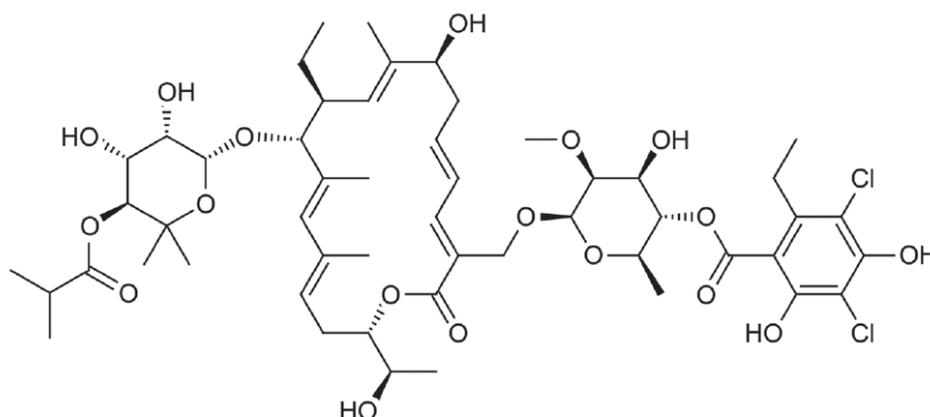


Abbildung 3: Chemische Struktur von Fidaxomicin; entnommen aus [Golan 2012]

In vivo wird Fidaxomicin durch Hydrolyse des Isobutyrylesters, welcher sich in Position vier von Fidaxomicin befindet, mittels einer derzeit noch unbekanntes Esterase in den aktiven Hauptmetaboliten OP-1118 überführt. Dieser Hauptmetabolit bietet gleichzeitig eine Resistenz gegenüber *Clostridioides difficile*. [Zhanel 2015, Babakhani 2011]

Fidaxomicin 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 *C. difficile*, sowie über eine nur sehr schwache Aktivität gegen andere grampositive Erreger wie Staphylokokken und Enterokokken. [Artsimovitch 2012] Die RNA-Polymerase ist unabdingbar für die Proteinbiosynthese der Bakterien, dem zentralen Prozess der Genexpression. Während der Initiationsphase des Transkriptionszyklus verbindet sich die Kern-RNA-Polymerase mit dem Promoter-Spezifitätsfaktor σ , welche zusammen das Holoenzym bilden (siehe Abbildung 4).

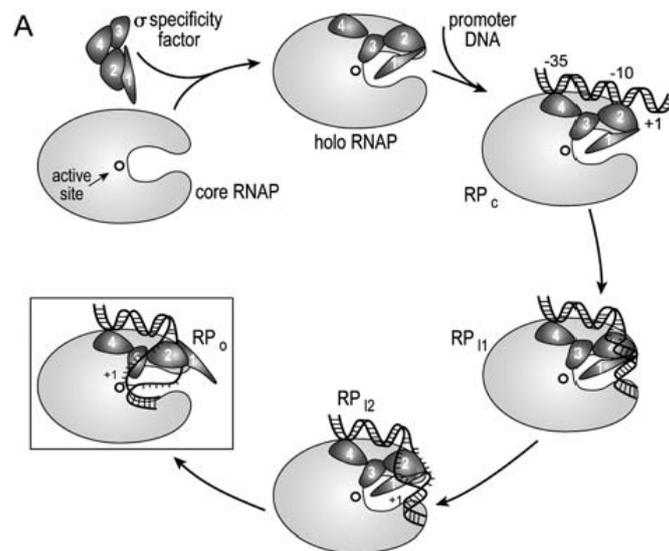


Abbildung 4: Transkriptionsinitiationsweg; entnommen aus [Artsimovitch 2012]

Das RNA-Polymerase-Holoenzym lokalisiert die Promoter-Region der DNA und bindet an diese. Die Bindung an die Promoter-Sequenz führt zur Ausbildung eines geschlossenen Komplexes (RP_c), in dem die doppelsträngige DNA lose auf der Oberfläche der RNA-Polymerase gebunden ist. Für den Transkriptionsstart muss der geschlossene Komplex in einen offenen Komplex überführt werden, sodass die Basen ungepaart vorliegen. Die Öffnung des Komplexes erfolgt über zwei intermediäre Komplexe. RP_{11} , bei welchem die DNA-Strang Separierung beginnt sowie RP_{12} , für welchen eine Aufschmelzung zum aktiven Zentrum propagiert wird. Mit Ausbildung des offenen Komplexes (RP_o) entwindet die RNA-Polymerase weiter die DNA und führt unter Einbeziehung von Ribonukleosidtriphosphaten zur mRNA-Verlängerung. Innerhalb von *in vitro* Transkriptions-Experimenten konnte identifiziert werden,

dass Fidaxomicin die Transkription lediglich hemmt, wenn es vor der Ausbildung des stabilen RP_{O} -Komplexes hinzugefügt wurde. [Artsimovitch 2012]

Folglich findet eine Hemmung der RNA-Polymerase durch Fidaxomicin nach Bindung des Holoenzymes an das DNA-*Template* statt, jedoch noch bevor sich ein offener DNA-RNA-Polymerase-Komplex ausbildet (siehe Abbildung 5). [Venugopal 2012] Fidaxomicin führt zu einer schnellen Unterdrückung der RNA-Synthese durch Transkriptionshemmung, gefolgt von einer Hemmung der Protein-Synthese, wodurch die bakterizide Wirkung entfaltet wird. [Mullane 2014] Folglich beeinflusst Fidaxomicin ähnlich wie Rifampicin die RNA-Polymerase, tritt allerdings mit dem bakteriellen Enzym an anderer Stelle in Wechselwirkung als die Rifamycine. [Artsimovitch 2012]

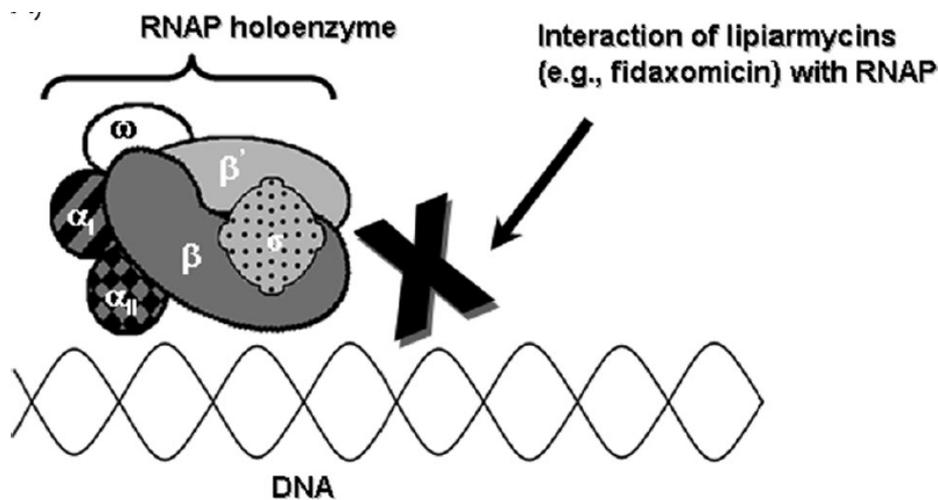


Abbildung 5: Hemmung der RNA-Polymerase durch Fidaxomicin; entnommen aus [Venugopal 2012]

Therapeutisch im Vordergrund steht die gute Aktivität gegen *C. difficile*. Dabei wird durch Fidaxomicin sowohl die Sporenbildung von *C. difficile* inhibiert [Babakhani 2012, Gomez 2012], als auch die Toxinproduktion des Erregers gehemmt. [Babakhani 2013] Aufgrund der sehr selektiven Wirkung gegen *C. difficile* bleibt das natürliche intestinale Mikrobiom weitgehend unbeeinflusst. [Louie 2012, Tannock 2010]

Da Fidaxomicin kaum aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, ist zudem das Risiko für systemische Nebenwirkungen gering. [Sears 2012, Weiss 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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><u>DIFICLIR 200 mg Filmtabletten</u></p> <p>DIFICLIR Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).^b</p> <p>Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p>	nein	14.02.2020	A
<p><u>DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</u></p> <p>DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird angewendet zur Behandlung von <i>Clostridioides-difficile</i>-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung <i>Clostridioides-difficile</i>-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen^b, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Im Verlauf des Zulassungsverfahrens entschied die EMA ohne entsprechende Anfrage von Astellas die Darreichungsform des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aufgrund der geringen Resorption auch als alternative Darreichungsform für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schluckbeschwerden zuzulassen. Eine formale Bioäquivalenzprüfung der beiden Darreichungsformen wurde seitens der EMA aufgrund der geringen Resorption von Fidaxomicin als nicht notwendig erachtet. [European Medicines Agency (EMA) 2019a]</p>			

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

Die Angaben wurden den beiden Fachinformationen von Fidaxomicin (Difclir™) mit dem Stand vom Februar 2020 entnommen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.	05.12.2011

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.

Die Angaben wurden den beiden Fachinformationen von Fidaxomicin (Dificlir™) mit dem Stand vom Februar 2020 sowie von der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde entnommen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, European Medicines Agency (EMA) 2019b, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

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 den Fachinformationen für Fidaxomicin entnommen. Diese Quellen enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen vorrangig wissenschaftlicher Publikationen aus der Freihandsuche sowie der Fachinformationen für Fidaxomicin. [Astellas Pharma Europe B.V. 2020a, Astellas Pharma Europe B.V. 2020b]

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Stand: 12.12.2019. 2019a.
2. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 03.03.2020]. 2020a.
3. Astellas Pharma Europe B.V. DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation. Stand: 02.2020. 2020b.
4. European Medicines Agency (EMA). Fidaxomicin (Dificlir) - EPAR summary for the public [online]. Stand: 19.12.2011. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/dificlir-epar-summary-public_en.pdf [Zugriff: 05.02.2019]. 2011.
5. Lübbert, C., Lippmann, N., von Braun, A. Neue Leitlinien und Daten zu Clostridium difficile – Was ändert sich? Dtsch med Wochenschr 2018; 143(11): 787-792.
6. Goudarzi, M., Seyedjavadi, S. S., Goudarzi, H., Mehdizadeh Aghdam, E., Nazeri, S. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica 2014; 2014: 9.
7. DuPont, H. L. Diagnosis and Management of Clostridium difficile Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11(10): 1216-1223.
8. Robert Koch-Institut (RKI). Clostridioides (früher Clostridium) difficile. RKI-Ratgeber [online]. Stand: 21.01.2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html [Zugriff: 28.01.2019]. 2019.
9. Bartlett, J. G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. The New England journal of medicine 2002; 346(5): 334-9.
10. Lawson, P. A., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., Finegold, S. M. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe 2016; 40: 95-99.
11. Larson, H. E., Barclay, F. E., Honour, P., Hill, I. D. Epidemiology of Clostridium difficile in infants. The Journal of infectious diseases 1982; 146(6): 727-33.
12. Stoesser, N., Eyre, D. W., Quan, T. P., Godwin, H., Pill, G. et al. Epidemiology of Clostridium difficile in infants in Oxfordshire, UK: Risk factors for colonization and carriage, and genetic overlap with regional C. difficile infection strains. PloS one 2017; 12(8): e0182307.

13. Furuya-Kanamori, L., Marquess, J., Yakob, L., Riley, T. V., Paterson, D. L. et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15(1): 516.
14. Schäffler, H., Breitrück, A. *Clostridium difficile* – From Colonization to Infection. *Frontiers in Microbiology* 2018; 9(646).
15. Yacyshyn, B. Pathophysiology of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Gastroenterology & hepatology* 2016; 12(9): 558-560.
16. Lübbert, C., John, E., Müller, L. v. *Clostridium-difficile*-Infektion. *Dtsch Arztebl International* 2014; 111(43): 723-731.
17. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Ausgabe Nr. 14. Ausbruchsuntersuchungen bei *Clostridium (Clostridioides) difficile*. [online]. Stand: 04.2018. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/14_18.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 06.02.2019]. 2018.
18. Joost, I., Speck, K., Herrmann, M., von Muller, L. Characterisation of *Clostridium difficile* isolates by *slpA* and *tcdC* gene sequencing. *International journal of antimicrobial agents* 2009; 33 Suppl 1: S13-8.
19. Koon, H. W., Wang, J., Mussatto, C. C., Ortiz, C., Lee, E. C. et al. Fidaxomicin and OP-1118 Inhibit Toxin A- and B-Mediated Inflammatory Responses via Inhibition of NF- κ B Activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; 62(1): e01513-17.
20. El-Matary, W., Nugent, Z., Yu, B. N., Lix, L. M., Targownik, L. E. et al. Trends and Predictors of *Clostridium difficile* Infection among Children: A Canadian Population-Based Study. *The Journal of pediatrics* 2019; 206: 20-25.
21. Hopkins, R. J., Wilson, R. B. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis: a narrative review. *Gastroenterology Report* 2018; 6(1): 21-28.
22. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; 66(7): e1-e48.
23. American Academy of Pediatrics (AAP) *Clostridium difficile* Infection in Infants and Children. *Pediatrics* 2013; 131(1): 196-200.
24. Peng, Z., Ling, L., Stratton, C. W., Li, C., Polage, C. R. et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerging Microbes & Infections* 2018; 7(1): 15.
25. Zhanel, G. G., Walkty, A. J., Karlowsky, J. A. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale* 2015; 26(6): 305-312.

26. Venugopal, A. A., Johnson, S. Fidaxomicin: A Novel Macrocyclic Antibiotic Approved for Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(4): 568-574.
27. Coronelli, C., White, R. J., Lancini, G. C., Parenti, F. Lipiarmycin, a new antibiotic from *Actinoplanes*. II. Isolation, chemical, biological and biochemical characterization. *The Journal of antibiotics* 1975; 28(4): 253-9.
28. Golan, Y., Epstein, L. Safety and efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(6): 395-402.
29. Babakhani, F., Gomez, A., Robert, N., Sears, P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011; 55(9): 4427-4429.
30. Artsimovitch, I., Seddon, J., Sears, P. Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55 Suppl 2: S127-31.
31. Babakhani, F., Bouillaut, L., Gomez, A., Sears, P., Nguyen, L. et al. Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55 Suppl 2: S162-9.
32. Mullane, K. Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection: latest evidence and clinical guidance. *Therapeutic advances in chronic disease* 2014; 5(2): 69-84.
33. Gomez, A., Sonenshein, A., Babakhani, F., Bouillaut, L., Nguyen, L. et al. Fidaxomicin Inhibits Spore Production in *Clostridium Difficile*. Abstract published at Hospital Medicine 2012, April 1-4, San Diego, Calif. Abstract 97621 [online]. Stand: 2012. URL: <https://www.shmabstracts.com/abstract/fidaxomicin-inhibits-spore-production-in-clostridium-difficile/> [Zugriff: 28.12.2018]. 2012.
34. Babakhani, F., Bouillaut, L., Sears, P., Sims, C., Gomez, A. et al. Fidaxomicin inhibits toxin production in *Clostridium difficile*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013; 68(3): 515-22.
35. Louie, T. J., Cannon, K., Byrne, B., Emery, J., Ward, L. et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55 Suppl 2: S132-42.
36. Tannock, G. W., Munro, K., Taylor, C., Lawley, B., Young, W. et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology (Reading, England)* 2010; 156(Pt 11): 3354-9.
37. Sears, P., Crook, D. W., Louie, T. J., Miller, M. A., Weiss, K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55 Suppl 2: S116-20.

38. Weiss, K., Allgren, R. L., Sellers, S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infections. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012; 55 Suppl 2: S110-5.

39. European Medicines Agency (EMA). Dificlir. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. Stand: 21.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/dificlir-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff: 24.01.2019]. 2019b.