

## **Isavuconazol**

Beschluss vom: 4. Mai 2016  
In Kraft getreten am: 4. Mai 2016  
BAnz AT 30.05.2016 B1

gültig bis: unbefristet

### **Zugelassene Anwendungsgebiete:**

Isavuconazol (Cresemba®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- a) invasiver Aspergillose
- b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Isavuconazol ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Invasive Aspergillose

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

- b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

### a) Invasive Aspergillose

Ergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität bis Tag 42<sup>a)</sup></b>					
myITT	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	0,841 [0,505; 1,402] 0,507 <sup>b)</sup>
ITT <sup>c)</sup>	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	0,923 [0,649; 1,313] 0,656 <sup>b)</sup>
<b>Gesamtmortalität bis Tag 84</b>					
myITT	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	0,788 [0,541; 1,148] 0,214 <sup>b)</sup>
ITT	258	75 (29,1)	258	80 (31,0)	0,938 [0,720; 1,220] 0,631 <sup>b)</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Klinisches Ansprechen gemäß DRC (Data Review Committee) bis Tag 42<sup>d)</sup></b>					
myITT	123	77/119 (64,7)	108	61/101 (60,4)	1,071 [0,872; 1,317] 0,513
ITT	258	142/222 (64,0)	258	127/219 (58,0)	1,103 [0,950; 1,281] 0,200
<b>Lebensqualität</b>					
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.					
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Gesamtrate UE</b>					
myITT	123	118 (95,9)	108	106 (98,1)	0,977 [0,935; 1,022] 0,102
Safety	257	247 (96,1)	259	255 (98,5)	0,976 [0,948; 1,005] 0,102

<sup>1</sup> Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

- myITT-Population: Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose, basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests (N=231), beurteilt durch das DRC (Data Review Committee).
- ITT-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=516).
- Safety-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=516). Das Patientenkollektiv der Safety-Population entspricht demjenigen der ITT-Population, wobei ein Patient der Isavuconazol-Gruppe initial Voriconazol erhielt und in der Safety-Population der Voriconazol-Gruppe zugeordnet wurde.

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Schwerwiegende UE<sup>e)</sup></b>					
myITT	123	71 (57,7)	108	71 (65,7)	0,878 [0,716; 1,076] 0,210
Safety	257	134 (52,1)	259	149 (57,5)	0,906 [0,775; 1,060] 0,220
<b>UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte</b>					
myITT	123	22 (17,9)	108	26 (24,1)	0,743 [0,448; 1,232] 0,249
Safety	257	37 (14,4)	259	59 (22,8)	0,632 [0,435; 0,918] 0,016
<b>UE, das zum Tod führte</b>					
myITT	Es liegt keine Auswertung vor.				
Safety	257	62 (24,1)	259	72 (27,8)	0,868 [0,648; 1,163] 0,342
<b>SOC</b>					
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
myITT	123	82 (66,7)	108	81 (75,0)	0,889 [0,753; 1,049] 0,164
Safety	257	174 (67,7)	259	180 (69,5)	0,974 [0,867; 1,095] 0,661
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
myITT	123	80 (65,0)	108	74 (68,5)	0,949 [0,791; 1,139] 0,575
Safety	257	152 (59,1)	259	158 (61,0)	0,970 [0,842; 1,116] 0,666
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
myITT	123	72 (58,5)	108	69 (63,9)	0,916 [0,746; 1,125] 0,404
Safety	257	148 (57,6)	259	144 (55,6)	1,036 [0,890; 1,205] 0,649
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</b>					
myITT	123	67 (54,5)	108	72 (66,7)	0,817 [0,663; 1,007] 0,059
Safety	257	143 (55,6)	259	147 (56,8)	0,980 [0,842; 1,142] 0,799
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
myITT	123	60 (48,8)	108	59 (54,6)	0,893 [0,696; 1,146] 0,374
Safety	257	108 (42,0)	259	121 (46,7)	0,900 [0,741; 1,092] 0,284

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
myITT	123	46 (37,4)	108	40 (37,0)	1,010 [0,722; 1,413] 0,955
Safety	257	95 (37,0)	259	89 (34,4)	1,076 [0,853; 1,357] 0,537
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
myITT	123	43 (35,0)	108	46 (42,6)	0,821 [0,593; 1,137] 0,235
Safety	257	86 (33,5)	259	110 (42,5)	0,788 [0,630; 0,985] 0,036
<b>Untersuchungen</b>					
myITT	123	35 (28,5)	108	41 (38,0)	0,750 [0,518; 1,085] 0,126
Safety	257	85 (33,1)	259	96 (37,1)	0,892 [0,705; 1,129] 0,343
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
myITT	123	40 (32,5)	108	36 (33,3)	0,976 [0,675; 1,411] 0,896
Safety	257	77 (30,0)	259	82 (31,7)	0,946 [0,731; 1,226] 0,676
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					
myITT	123	38 (30,9)	108	43 (39,8)	0,776 [0,546; 1,103] 0,157
Safety	257	70 (27,2)	259	86 (33,2)	0,820 [0,630; 1,068] 0,142
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
myITT	123	27 (22,0)	108	31 (28,7)	0,765 [0,489; 1,195] 0,239
Safety	257	69 (26,8)	259	77 (29,7)	0,903 [0,686; 1,189] 0,468
<b>Gefäßerkrankungen</b>					
myITT	123	29 (23,6)	108	38 (35,2)	0,670 [0,445; 1,008] 0,055
Safety	257	67 (26,1)	259	77 (29,7)	0,877 [0,664; 1,158] 0,355
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
myITT	123	24 (19,5)	108	31 (28,7)	0,680 [0,427; 1,083] 0,105
Safety	257	55 (21,4)	259	58 (22,4)	0,956 [0,690; 1,324] 0,785

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Herzerkrankungen</b>					
myITT	123	20 (16,3)	108	29 (26,9)	0,606 [0,364; 1,006] 0,053
Safety	257	43 (16,7)	259	57 (22,0)	0,760 [0,532; 1,086] 0,132
<b>Augenerkrankungen</b>					
myITT	123	19 (15,4)	108	31 (28,7)	0,538 [0,323; 0,895] 0,017
Safety	257	39 (15,2)	259	69 (26,6)	0,570 [0,400; 0,811] 0,002
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
myITT	123	18 (14,6)	108	18 (16,7)	0,878 [0,482; 1,600] 0,671
Safety	257	33 (12,8)	259	39 (15,1)	0,853 [0,555; 1,311] 0,468
<b>Erkrankung der Leber und Gallenblase</b>					
myITT	123	13 (10,6)	108	15 (13,9)	0,761 [0,379; 1,527] 0,442
Safety	257	23 (8,9)	259	42 (16,2)	0,552 [0,342; 0,890] 0,015
<b>Erkrankung des Immunsystems</b>					
myITT	123	7 (5,7)	108	10 (9,3)	0,615 [0,242; 1,559] 0,305
Safety	257	20 (7,8)	259	25 (9,7)	0,806 [0,460; 1,414] 0,453
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
myITT	123	12 (9,8)	108	10 (9,3)	1,054 [0,474; 2,341] 0,898
Safety	257	19 (7,4)	259	31 (12,0)	0,618 [0,358; 1,065] 0,083
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
myITT	123	6 (4,9)	108	8 (7,4)	0,659 [0,236; 1,838] 0,425
Safety	257	14 (5,4)	259	13 (5,0)	1,085 [0,520; 2,263] 0,827
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
myITT	123	3 (2,4)	108	7 (6,5)	0,376 [0,100; 1,419] 0,149
Safety	257	8 (3,1)	259	13 (5,0)	0,620 [0,261; 1,471] 0,278

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					
myITT	123	2 (1,6)	108	1 (0,9)	1,756 [0,161; 19,098] 0,644
Safety	257	5 (1,9)	259	3 (1,2)	1,680 [0,406; 6,955] 0,474
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>					
myITT	123	0 (0)	108	0 (0)	-
Safety	257	3 (1,2)	259	2 (0,8)	1,512 [0,255; 8,972] 0,649
<b>Soziale Umstände</b>					
myITT	123	0 (0)	108	0 (0)	-
Safety	257	0 (0)	259	1 (0,4)	0,336 [0,014; 8,208] 0,504
a) Primärer Endpunkt. b) Nicht-Unterlegenheit nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, berechnet auf Grundlage der Behandlungsunterschiede (stratifiziert nach geografischer Region, allogenen Knochenmarkstransplantations-Status und unkontrollierter Malignität). Die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% wurde dabei durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht überschritten. c) Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und fünf Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor. d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt. e) Ein UE mit einer fehlenden Angabe zur Schwere galt als schwerwiegendes UE.					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

- b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist

Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) nach Endpunkten<sup>2</sup>; entsprechend dem Anwendungsgebiet werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten der mITT-Mucorales-Population dargestellt, die refraktär oder intolerant auf eine vorherige Behandlung waren:

mITT-Mucorales	refraktär <sup>a)</sup> (N=11) n (%)	intolerant <sup>b)</sup> (N=5) n (%)
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität bis Tag 42 <sup>c)</sup>	5 (45,5)	2 (40,0)
Gesamtmortalität bis Tag 84 <sup>c)</sup>	5 (45,5)	2 (40,0)

<sup>2</sup> Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

miTT-Mucorales	refraktär <sup>a)</sup> (N=11) n (%)	intolerant <sup>b)</sup> (N=5) n (%)
<b>Morbidität</b>		
Klinisches Ansprechen gemäß DRC bis Tag 42 <sup>d)</sup>	3/9 (33,3)	2/4 (50,0)
<b>Lebensqualität</b>		
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.		
<b>Nebenwirkungen</b>		
Für die relevante Patientenpopulation (n=13) liegen keine auswertbaren Daten zu Sicherheitsendpunkten vor.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Bei 10 von 11 Patienten handelte es sich um Patienten, die refraktär auf Amphotericin B sind.</li> <li>b) Bei 3 von 5 Patienten handelte es sich um Patienten, die intolerant auf Amphotericin B sind.</li> <li>c) Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus vor Tag 42 oder Tag 84 oder einer fehlenden Erhebung vor Tag 42 oder Tag 84 wurden als verstorben behandelt.</li> <li>d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt.</li> </ul>		
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Invasive Aspergillose:

ca. 1 265 bis 4 920 Patienten.

b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist:

ca. 28 bis 422 Patienten.

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cresemba® (Wirkstoff: Isavuconazol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002734/WC500196128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002734/WC500196128.pdf)

Die Behandlung mit Isavuconazol soll von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung invasiver Mykosen besitzt.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Isavuconazol	52 510,46 € – 237 027,35 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Tabax: 15. April 2016