

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Isavuconazol (CRESEMBA®)

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104).....	20
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die vergleichbaren Therapiealternativen – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMT	Bone Marrow Transplant
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V
DRC	Data Review Committee
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
myITT	Mykologische ITT
mITT	Modified ITT
PES	Polyethersulfon
SCAR	Severe Cutaneous Adverse Reaction
SGB	Sozialgesetzbuch

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	Basilea Pharmaceutica International Ltd.
Anschrift:	Grenzacherstrasse 487 Postfach CH-4005 Basel Schweiz

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

Name:	Dr. Daniel Kuessner
Position:	Global Market Access, Senior Manager Health Economics & Pricing
Adresse:	Basilea Pharmaceutica International Ltd. Grenzacherstrasse 487 Postfach CH-4005 Basel Schweiz
Telefon:	Festnetz: +41 61 606 1334 Mobiltelefon: +41 79 558 2726
Fax:	Fax: +41 61 606 1112
E-Mail:	daniel.kuessner@basilea.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Basilea Medical Ltd.
Anschrift:	(c/o) Cox Costello & Horne Limited Langwood House 63-81 High Street Rickmansworth Hertfordshire WD3 1EQ Grossbritannien

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 Handelsnamen 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:	Isavuconazol (Prodrug: Isavuconazoniumsulfat)
Handelsname:	CRESEMBA [®]
ATC-Code:	J02AC05

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)

Isavuconazoniumsulfat ist ein wasserlösliches Prodrug des Triazols Isavuconazol (Cresemba[®]), einem Antimykotikum für die Behandlung von Erwachsenen mit

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

Isavuconazol (Cresemba[®]) ist der aktive Metabolit, der nach oraler sowie intravenöser Verabreichung gebildet wird. Die fungizide Wirkung von Isavuconazol (Cresemba[®]) basiert - wie bei den anderen Triazolen - auf der Hemmung der 14 α -Demethylase und der damit verbundenen Störung der Ergosterin-Synthese der Pilze, wodurch deren Zellmembran in ihrer Struktur und Funktion geschwächt wird.

Isavuconazol (Cresemba[®]) weist zahlreiche pharmakologische Vorteile gegenüber den Therapiealternativen auf:

- Isavuconazol (Cresemba[®]) ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (*Aspergillus* und *Mucorales*) bringt Isavuconazol (Cresemba[®]) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Isavuconazol (Cresemba[®]) kann durch die Vermeidung des Zusatzstoffes SBEDC auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen regelhaft und ohne Dosisanpassungen eingesetzt werden.
- Die Pharmakokinetik sowohl der oralen als auch der intravenösen Darreichungsformen von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist linear und proportional zu der verabreichten Dosis, sodass die therapeutische Dosis zuverlässig bestimmt werden kann.
- Isavuconazol (Cresemba[®]) hat ein deutlich geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva, welche über Cytochrom P450 3A4/5 metabolisiert werden, woraus ein geringeres Risiko für Abstoßungsreaktionen oder Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten resultiert, einer wesentlichen Risikogruppe für die Ausprägung der invasiven Aspergillose.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
<p>CRESEMBA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasiver Aspergillose • [...] <p>Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.</p>	15.10.2015	A
<p>CRESEMBA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4^b und 5.1^c) <p>Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.</p>	15.10.2015	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Abschnitt 4.4: [...] <u>Beschränkung der klinischen Daten</u> Die klinischen Daten über die Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose sind beschränkt auf eine prospektive, nicht kontrollierte klinische Studie mit 37 Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose, die Isavuconazol entweder als primäre Behandlung erhalten haben oder weil andere Behandlungen gegen Pilzinfektionen (vorwiegend Amphotericin B) nicht angemessen waren. Für einzelne Mucorales-Arten gibt es nur sehr wenige (d. h. häufig auf nur einen oder zwei Patienten) beschränkte klinische Wirksamkeitsdaten (siehe Abschnitt 5.1). Daten zur Empfindlichkeit sind nur für eine kleine Untergruppe der Fälle verfügbar. Diese Daten zeigen, dass die Isavuconazol-Konzentrationen, die in vitro für eine Hemmung erforderlich sind, zwischen den einzelnen Genera/Spezies der Ordnung Mucorales sehr stark schwanken und generell höher liegen als die Hemmkonzentrationen für Aspergillus-Arten. Zu beachten ist, dass keine Dosisfindungsstudien zur Mukormykose durchgeführt wurden und die Patienten die zur Behandlung der invasiven Aspergillose angewendeten Isavuconazol-Dosierungen erhielten.</p> <p>c: Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> [...] <u>Behandlung der Mukormykose</u> In einer unverblindeten, unkontrollierten Studie erhielten 37 Patienten mit gesicherter bzw. vermuteter Mukormykose Isavuconazol im Rahmen desselben Dosierungsschemas, wie bei der Aspergillose angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Behandlungsdauer betrug 84 Tage für die Gesamtpopulation der Mukormykose-Patienten und 102 Tage für die 21 Patienten, die bisher keine Behandlung ihrer Mukormykose erhalten hatten. Bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter Mukormykose gemäß Definition des unabhängigen Datenüberprüfungskomitees (Data Review Committee, DRC) betrug die Gesamtmortalität an Tag 84 43,2 % (16/37) in der allgemeinen Patientenpopulation, 42,9 % (9/21) bei Mukormykose-Patienten, die Isavuconazol als primäre Behandlung erhielten, sowie 43,8 % (7/16) bei Mukormykose-Patienten, die Isavuconazol erhielten und gegenüber einer vorherigen Behandlung mit Antimykotika refraktär waren oder diese nicht vertrugen (hauptsächlich auf Amphotericin B-basierende Behandlungen). Die vom DRC-beurteilte Gesamterfolgsrate zum Ende der Behandlung (EOT) lag bei 11/35 (31,4 %), wobei 5 Patienten als vollständig</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geheilt und 6 Patienten als teilweise geheilt betrachtet wurden. Bei weiteren 10/35 Patienten (28,6 %) wurde ein stabiles Ansprechen beobachtet. Bei 9 Patienten mit durch Rhizopus spp. verursachter Mukormykose zeigten 4 Patienten ein positives Ansprechen auf Isavuconazol. Bei 5 Patienten mit durch Rhizomucor spp. verursachter Mukormykose konnte kein positives Ansprechen beobachtet werden. Die klinischen Daten zu anderen Arten sind sehr begrenzt (Lichtheimia spp. n = 2, Cunninghamella spp. n = 1, Actinomucor elegans n = 1). [...]

Bei beiden Anwendungsgebieten von Isavuconazol (Cresemba[®]) invasive Aspergillose und Mukormykose handelt es sich um extrem seltene Erkrankungen mit einer sehr hohen Sterblichkeitsrate und hohem Leidensdruck.

Das Anwendungsgebiet B von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist auf die Patienten mit Mucorales-Infektionen beschränkt, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Dies umfasst z.B. Patienten, die refraktär oder intolerant (z.B. wegen Nierenfunktionsstörungen) gegenüber Amphotericin B sind oder Patienten, die eine orale Therapie (zur Nachbehandlung) erhalten sollen, damit sie aus dem Krankenhaus entlassen werden können.

Das Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba[®]) spiegelt die Problematik der Durchführung von klinischen Studien in Indikationen mit sehr geringen Patientenzahlen wider. So liegen im Anwendungsgebiet B für Isavuconazol (Cresemba[®]) nur limitierte Wirksamkeitsdaten gegen einige Mucorales-Spezies vor.

Der einzige im gesamten Anwendungsgebiet Mukormykose zugelassene Wirkstoff ist Amphotericin B, wobei nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft nur der Einsatz der liposomalen Formulierung von Amphotericin B empfohlen wird. Amphotericin B wurde zu einem Zeitpunkt zugelassen, als es noch keine Therapien zur Behandlung von Mukormykosen zugelassen waren. Für die Zulassung von Amphotericin B wurden keine prospektiven Daten vorgelegt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

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	invasive Aspergillose	Bewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V
B	Mukormykose	Bewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

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)

Am 04. Juni bzw. 04. Juli 2014 wurde Isavuconazol (Cresemba[®]) durch die Europäische Kommission die Orphan Designation in den Indikationen Mukormykose und invasive Aspergillose zugesprochen, welche mit der Erteilung der Zulassung in den beiden Anwendungsgebieten am 15. Oktober 2015 durch die Europäische Kommission bestätigt wurde .

Der medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Isavuconazol (Cresemba[®]) in den Anwendungsgebieten A und B gilt nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden.

Anwendungsgebiet A: invasive Aspergillose

Die Nutzenbewertung von Isavuconazol (Cresemba[®]) erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Diese sind für das Anwendungsgebiet A die multizentrische randomisierte, doppelverblindete, aktiv-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie SECURE (9766-CL-0104) und die einarmige offene Studie VITAL (9766-CL-0103), dessen Teilpopulation Patienten mit invasiver Aspergillose umfasste, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) hatten.

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde Isavuconazol (Cresemba[®]) gegen Voriconazol verglichen. Voriconazol wird als der Therapiestandard in der Primärtherapie angesehen und

wird nach Angaben der DGHO-Leitlinie zur Behandlung von invasiver Aspergillose bei Krebspatienten als Standardtherapie empfohlen (Empfehlungsgrad AI). Liposomales Amphotericin B zeigt eine ähnliche Wirksamkeit wie Voriconazol bei Behandlung der invasiven Aspergillose, jedoch wird für das liposomale Amphotericin B eine geringere Empfehlung ausgesprochen (Empfehlungsgrad AII). Auch die AkdÄ bezeichnet Voriconazol als „Mittel der Wahl“ zur Primärtherapie invasiver Aspergillose.

Anwendungsgebiet B: Mukormykose

Die Nutzenbewertung von Isavuconazol (Cresemba[®]) für das Anwendungsgebiet B erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103). Eine Teilpopulation dieser Studie umfasste Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose, die entweder einer Primärtherapie bedurften oder refraktär oder intolerant auf die vorherige antimykotische Behandlung¹ waren.

Derzeit gibt es in Deutschland kein zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet B, weshalb eine aktiv-kontrollierte Studie gegen einen systemischen Therapiestandard nicht möglich ist. Eine einarmige Studie stellt deshalb einen adäquaten Studienansatz zur Untersuchung des Effekts von Isavuconazol (Cresemba[®]) dar. Die Studie VITAL (9766-CL-0103) ist bisher auch die einzige klinische Studie mit einer zugelassenen Therapie im Anwendungsgebiet B.

¹ Bei 13 von 16 Patienten handelte es sich dabei um Amphotericin B.

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)

Anwendungsgebiet A: invasive Aspergillose

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Isavuconazol (Cresemba[®]) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es werden die für die Zulassung relevanten Studien SECURE (9766-CL-0104) und VITAL (9766-CL-0103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba[®]) im vorliegenden Dossier dargestellt.

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Phase III-Studie, in der die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba[®]) gegenüber Voriconazol confirmatorisch gezeigt wurde.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen wurden für folgende Populationen ausgewertet:

ITT-Population (n=516)

Die ITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und besteht somit aus erwachsenen Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiver Pilzerkrankung. Jeweils 258 Patienten der ITT-Population wurden mit Isavuconazol oder Voriconazol behandelt.²

myITT-Population (n=231)

Die Patienten der myITT-Population wiesen nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committees (DRC) eine wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergillose auf. Davon gehörten 123 der Isavuconazol-Gruppe und 108 der Voriconazol-Gruppe an.

Safety-Population (n=516)

Die Safety-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit handelt es sich um Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiver Pilzerkrankung. Für die Auswertung der

² Ein Patient der Isavuconazol-Gruppe erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol. Die Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population erfolgte gemäß der Randomisierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unerwünschten Ereignisse wurden 257 Patienten der Isavuconazol-Gruppe und 259 Patienten der Voriconazol-Gruppe zugeordnet.

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität in der Studie SECURE (9766-CL-0104) war für die ITT-Population und myITT-Population in beiden Therapiearmen vergleichbar. Im konfirmatorischen Design belegt diese Studie die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol auf einem Signifikanzniveau von 2,5%.

Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42:

ITT:	Isavuconazol	48/258 (18,6%)	Risk Ratio = 0,923; 95% KI = [0,649; 1,313]
	Voriconazol	52/258 (20,2%)	
myITT:	Isavuconazol	23/123 (18,7%)	Risk Ratio = 0,84; 95% KI = [0,505; 1,402]
	Voriconazol	24/108 (22,2%)	

Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 84:

ITT:	Isavuconazol	75/258 (29,1%)	Risk Ratio = 0,938; 95% KI = [0,720; 1,220]
	Voriconazol	80/258 (31%)	
myITT:	Isavuconazol	35/123 (28,5%)	Risk Ratio = 0,788; 95% KI = [0,541; 1,148]
	Voriconazol	39/108 (36,1%)	

Morbidität (Klinisches Ansprechen)

Die Morbidität wurde anhand des kombinierten Endpunkts Gesamtansprechen gemessen. Nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen wurde als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dieser Endpunkt wurde zum einen durch den Prüfarzt und zum anderen durch das unabhängige Data Review Committee (DRC) an den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und am Behandlungsende erhoben.

In beiden ausgewerteten Populationen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Dies gilt sowohl für die Erhebung durch den Prüfarzt als auch für die Erhebung durch das unabhängige Data Review Komitees. Der Therapieerfolg hinsichtlich des klinischen Ansprechens ist unter Isavuconazol (Cresemba®) und dem Therapiestandard Voriconazol vergleichbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

. Prüfarzt/ Behandlungsende:

ITT:	Isavuconazol	165/244 (67,6%)	Risk Ratio = 0,963; 95% KI = [0,854; 1,086]
	Voriconazol	165/235 (70,2%)	
myITT:	Isavuconazol	74/117 (63,2%)	Risk Ratio = 0,949; 95% KI = [0,781; 1,153]
	Voriconazol	68/102 (66,7%)	

DRC/ Behandlungsende:

ITT:	Isavuconazol	147/217 (67,7%)	Risk Ratio = 1,018; 95% KI = [0,893; 1,162]
	Voriconazol	145/218 (66,5%)	
myITT:	Isavuconazol	74/117 (63,2%)	Risk Ratio = 0,998; 95% KI = [0,815; 1,222]
	Voriconazol	64/101 (63,4%)	

Unerwünschte Ereignisse

Isavuconazol (Cresemba[®]) zeigt im Vergleich zu Voriconazol ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil (siehe Tabelle 1-8).

Das betrifft insbesondere die Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, da eben diese im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ in der Fachinformation zu Voriconazol beschrieben sind.

Darüber hinaus weist Isavuconazol (Cresemba[®]) ein deutlich besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Voriconazol hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse der Leber in Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Unerwünschte Ereignisse/ Kategorie	Relevante Studien-population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	95 % KI []
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,976	[0,948; 1,005]
	myITT	RR: 0,977	[0,935; 1,022]
Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0, 805	[0,688; 0,941]
	myITT	RaR: 0,713	[0,568; 0,895]
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,906	[0,775; 1,060]
	myITT	RR: 0,878	[0,716; 1,076]
Patienten mit mindestens einem mittleren oder schweren unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,916	[0,853; 0,984]
	myITT	RR: 0,922	[0,839; 1,014]
Anzahl der unerwünschten Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0,792	[0,644; 0,973]
	myITT	RaR: 0,728	[0,543; 0,978]
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht	Safety	RR: 0, 709	[0,596; 0,843]
	myITT	RR: 0,629	[0,482; 0,820]
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Studienabbruch führte	Safety	RR: 0,632	[0,435; 0,918]
	myITT	RR: 0,743	[0,448; 1,232]
Unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen			
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Safety	RR: 0,788	[0,630; 0,985]
	myITT	RR: 0,821	[0,593; 1,137]
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Augenerkrankungen	Safety	RR: 0,570	[0,400; 0,811]
	myITT	RR: 0,538	[0,323; 0,895]
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Erkrankung der Leber	Safety	RR: 0,552	[0,342; 0,890]
	myITT	RR: 0,761	[0,379; 1,527]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Psychiatrische Ereignisse	Safety	RR: 0,931	[0,713; 1,217]
	myITT	RR: 0,794	[0,557; 1,133]
Augentoxizität	Safety	RR: 0,492	[0,301; 0,805]
	myITT	RR: 0,604	[0,293; 1,244]
Torsade de Pointes	Safety	RR: 0,796	[0,413; 1,531]
	myITT	RR: 0,958	[0,441; 2,082]
Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle	Safety	RR: 2,771	[0,894; 8,590]
	myITT	RR: 3,512	[0,399; 30, 95]
Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)	Safety	RR: 1,008	[0,295; 3,439]
	myITT	RR: 0,439	[0,040; 4,775]
Akute Pankreatitis	Ist in der Studie nicht aufgetreten		
Unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation			
Unerwünschte Ereignisse	BMT ^a	RR: 0,436	[0,179; 1,06]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	BMT ^a	RR: 0,315	[0,034; 2,929]
Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades	BMT ^a	RR: 0,472	[0,151; 1,473]
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	BMT^a	RR: 0,105	[0,014; 0,799]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	BMT ^a	RR: 0,135	[0,007; 2,552]
^a : Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation			

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Isavuconazol (Cresemba[®]) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es wurde die für die Zulassung relevante Studien VITAL (9766-CL-0103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba[®]) im vorliegenden Dossier dargestellt.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba[®]) wurden im Modul 4B anhand der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) dargestellt. Es wurden Angaben (relative Häufigkeiten) zu den patientenrelevanten Endpunkten für die gesamte mITT-Mucorales-Population (n=37) sowie für 4 Subpopulationen (primär (n=21), refraktär (n=11), intolerant (n=5) und refraktär + intolerant (n=16)) gemacht.

mITT-Mucorales (n=37)

mITT-Mucorales ist eine in der Studie VITAL (9766-CL-0103) präspezifizierte Teilpopulation, die alle Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch die Mucorales-Pilze umfasst. Die Studienpopulation mITT-Mucorales überdeckt somit das Anwendungsgebiet B.

Subpopulation „refraktär + intolerant“ (n=16)

Die als „refraktär+intolerant“ bezeichnete Subpopulation stellt die Summe der Patienten dar, die auf die vorherige antimykotische Behandlung entweder refraktär oder intolerant waren.

In der Subpopulation „refraktär+intolerant“ waren 10 der 11 refraktären Patienten refraktär auf Amphotericin B und 3 von 5 intoleranten Patienten waren intolerant auf Amphotericin B. Damit liegen mehr als 80% der Patienten dieser Studienpopulation im Anwendungsgebiet B. Die in der Studie VITAL (9766-CL-0103) ausgewertete Subpopulation „refraktär+intolerant“ entspricht somit der Patientenpopulation, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Sie liegt somit im relevanten Anwendungsgebiet B.

Darstellung der unerwünschten Ereignisse

Die Auswertung der Nebenwirkungen (alle Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse) wird ebenfalls für die mITT-Mucorales mit den oben dargestellten Subpopulationen durchgeführt. Dies wird dadurch begründet, dass die vollständige Safety-Population alle eingeschlossenen Patienten (das heißt: Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze; Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben, sowie Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose) beinhaltet und somit sehr heterogen ist, sodass die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) für die Patienten im Anwendungsgebiet B nicht klar gezeigt werden kann.

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 betrug unter den Patienten der mITT-Mucorales 37,8% bzw. 43,2% bis Tag 84. Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (Subpopulation "refraktär+intolerant") betrug die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 und Tag 84 jeweils 43,8%.

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand des kombinierten Endpunkts Gesamtansprechen gemessen. Nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen wurde als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dieser Endpunkt wurde zum einen durch den Prüfarzt und zum anderen durch das unabhängige Data Review Committee (DRC) an den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und am Behandlungsende erhoben.

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des Prüfarztes von 54,0% der Patienten der mITT-Mucorales-Population zum Behandlungsende erreicht. Von den Patienten, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen war (Subpopulation "refraktär+intolerant"), erreichten 54,5% den Endpunkt zum Behandlungsende.

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des DRC von 45,2% der Patienten der mITT-Mucorales-Population zum Behandlungsende erreicht. Von den Patienten, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen war (Subpopulation "refraktär+intolerant"), erreichten 30,8% den Endpunkt zum Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse

Es traten bei 94,6% der Patienten in der mITT-Mucorales-Population und bei 93,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren (Subpopulation "refraktär+intolerant"), unerwünschte Ereignisse auf. Am häufigsten traten die unerwünschten Ereignisse in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (67,6%), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (59,5%) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (56,8%) auf.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug in der mITT-Mucorales-Population 75,7%. Es traten bei 68,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

In der mITT-Mucorales-Population traten bei 35,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf. Daneben traten auch bei 62,5% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, solche unerwünschte Ereignisse auf.

In der mITT-Mucorales-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 18,9% der Patienten zum Studienabbruch. Ebenso brachen 31,3% der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B waren, die Studie aufgrund der unerwünschten Ereignisse ab.

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Invasive Aspergillose	ja
B	Mukormykose	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)

Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba[®]) gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt, da es sich hierbei um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba[®]) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Anwendungsgebiet A: invasive Aspergillose

Besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Voriconazol

Isavuconazol (Cresemba[®]) zeigt im Vergleich zu Voriconazol ein insgesamt besseres Sicherheitsprofil. Es treten also unter Isavuconazol (Cresemba[®]) bei signifikant weniger Patienten als unter der Behandlung mit dem Therapiestandard Voriconazol spezifische Nebenwirkungen auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das betrifft insbesondere die Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, da eben diese im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ in der Fachinformation zu Voriconazol beschrieben sind.

Das Ergebnis ist von hoher therapeutischer Relevanz, da Voriconazol zum einen von führenden Leitlinien und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als der Therapiestandard in der Primärtherapie der invasiven Aspergillose angesehen wird. Zum anderen ist für die betroffenen Patienten das bessere Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) von besonderem Vorteil, da sie sich aufgrund ihrer vorliegenden Grunderkrankungen (onkologische Grunderkrankungen, Organ- und Knochenmarktransplantationen) in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befinden und den zahlreichen Nebenwirkungen der Komedikationen ausgesetzt sind

Besonderer Zusatznutzen für Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

Die Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation und invasiver Aspergillose stellen ein klinisch besonders betroffenes Kollektiv dar, welches ein hohes Lebertoxizitätsrisiko aufweist. Unter der Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) treten bei diesen Patienten signifikant weniger arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu dem Therapiestandard Voriconazol auf, was eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten bedeutet.

Besonderer Zusatznutzen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

Isavuconazol (Cresemba®) erlaubt einen uneingeschränkten Einsatz von sowohl oralen als auch intravenösen Darreichungsformen bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung. Hieraus resultiert ein therapeutischer Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol, da letzteres nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Arzt bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung intravenös eingesetzt werden darf. Dies beruht auf dem Löslichkeitsvermittler Cyclodextrin (SBECD) in der intravenösen Formulierung von Voriconazol, welcher potentiell nephrotoxisch ist und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erheblicher Akkumulation führen kann.

Das Prodrug Isavuconazoniumsulfat ist dagegen stark wasserlöslich. Die intravenöse Formulierung von Isavuconazol enthält weder Cyclodextrin noch andere potentiell nephrotoxische Inhaltsstoffe.

Weitere Aspekte, die zum Zusatznutzen beitragen

Zusätzlich tragen folgende therapeutische Eigenschaften von Isavuconazol (Cresemba®) zum bisher nicht erreichten therapielevanten Nutzen bei:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wirksamkeit sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Lineare pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit, was eine zuverlässige Dosisbestimmung erlaubt und deshalb das Risiko von Wechselwirkungen und das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert.
- Die intravenöse und die orale Gabe sind untereinander austauschbar, sodass eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform uneingeschränkt möglich ist, wenn dies klinisch indiziert ist.
- Geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva im Vergleich zu Voriconazol und damit ein geringeres Risiko für Immunsuppressiva-vermittelte Toxizität oder von Transplantatabstoßungsreaktionen bei immunsupprimierten Patienten.

Insgesamt weist Isavuconazol (Cresemba®) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens auf, insbesondere hinsichtlich der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsamer Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Damit sind die Voraussetzungen von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV für Isavuconazol (Cresemba®) erfüllt und es ergibt sich - unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung - ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die gesamte Population im Anwendungsgebiet A).

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

Bisher existiert nur eine systemische Therapieoption zur Behandlung von Mukormykose, nämlich Amphotericin B. Für die Patienten im hier betrachteten Anwendungsgebiet ist eine Behandlung mit Amphotericin B aber ausgeschlossen, sodass für sie mit Isavuconazol (Cresemba®) erstmalig eine in Deutschland zugelassene und geprüfte systemische Therapie möglich ist.

Um das Ausmaß der Wirksamkeit von Isavuconazol (Cresemba®) in der relevanten Patientenpopulation beurteilen zu können, wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) in den Kontext des klinischen Behandlungsalltags gestellt. Die Sterblichkeitsrate aus der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde mit der in der Literatur berichteten Sterblichkeitsrate von unbehandelten Patienten verglichen.

Dieser Vergleich ist angebracht, da man davon ausgehen kann, dass die Mortalität bei den Patienten im Anwendungsgebiet B (für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist) aufgrund der fehlenden zugelassenen Therapiealternativen vergleichbar ist mit der Sterblichkeit von Patienten mit Mukormykose, die keine antimykotische Therapie erhalten haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu diesem Zweck wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt, um Studien und weitere Untersuchungen zu identifizieren, in denen die Sterblichkeitsraten von unbehandelten³ Patienten mit Mukormykose berichtet werden. Dabei wurden 4 Publikationen identifiziert, welche die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien trafen: Gupta et al., 1999 (n=12)⁴, Roden et al., 2005 (n=333)⁵, Pagano et al., 2009 (n=9)⁶ und Skiada et al., 2011 (n=31)⁷.

Die gewichtete mittlere Sterblichkeitsrate aus der Literatur für die unbehandelten Patienten mit Mukormykose lag bei 83,4%, die Gesamtmortalität in der Studie VITAL (9766-CL-0103) lag bei 43,8% bei Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, was einer absoluten Risikodifferenz von 83,4% - 43,8% = 39,6% entspricht.

Die zur Beantwortung der Fragestellung identifizierten Publikationen weisen Limitationen hinsichtlich der Zeiträume, Länder/ Regionen und Methodik der Datenerhebung sowie der Studiengröße auf. Außerdem wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnosestellung post mortem erfolgte. Die häufige post mortem-Diagnose in dieser Indikation spiegelt die Schwierigkeit der Diagnosestellung und der Abgrenzung hinsichtlich des Erregers wider und kann in diesem Zusammenhang als eine Untermauerung der sehr hohen Sterblichkeit der unbehandelten Mukormykose-Patienten angesehen werden. Es ist somit offensichtlich, dass die Sterblichkeit von unbehandelten Patienten mit Mukormykose bei über 80% liegt und sogar 100% erreichen kann.

Eine vergleichbare Analyse der Sterblichkeit von unbehandelten Patienten wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von Isavuconazol (Cresemba®) der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vorgelegt, die Angaben aus den Publikationen von Roden et al., 2005 und Skiada et al., 2011 sowie einer weiteren nicht publizierten Analyse der Fungiscope-Registerdaten beinhaltet. Auch die FDA kam trotz der bekannten Limitationen zu dem Schluss, dass die Annahme des sehr hohen Mortalitätsrisikos bei unbehandelten Patienten mit Mukormykose realistisch sei und die in der Literatur berichteten Sterblichkeitsraten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Sterblichkeitsraten der unbehandelten Patienten mit Mukormykose entsprächen.

³ Behandlung mittels chirurgischer Resektion war erlaubt.

⁴ Gupta KL, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Jha V, Radotra BD, et al. Renal zygomycosis: an under-diagnosed cause of acute renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 14(11):2720-5

⁵ Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. (2005): Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 41(5):634-53

⁶ Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmeria C, Ossi C, Pan A, et al. (2009): Zygomycosis in Italy: A survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *Journal of Chemotherapy*; 21(3):322-9

⁷ Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. (2011): Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 17(12):1859-67.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzlich tragen folgende therapeutische Eigenschaften von Isavuconazol (Cresemba[®]) zum bisher nicht erreichten therapierelevanten Nutzen bei:

- Wirksamkeit sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba[®]) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Isavuconazol (Cresemba[®]) verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil, insbesondere im Bereich Nephrotoxizität.
- Möglichkeit der oralen Behandlung, was von besonderer Bedeutung für die Langzeitbehandlung ist, welche viele Patienten benötigen, deren Grunderkrankung eine anhaltende Immunsuppression impliziert.

Da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (hier dargestellt als deutliche Reduktion der Sterblichkeitsrate) und somit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, ergibt sich unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Mukormykose gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Isavuconazol (Cresemba[®]).

Der beträchtliche Zusatznutzen für die Patienten ergibt sich des Weiteren daraus, dass für dieses schwer kranke Kollektiv mit hohem Leidensdruck und hoher Sterblichkeit nun eine in Deutschland zugelassene systemische Therapie existiert.

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) 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)

Invasive Pilzinfektionen sind seltene und lebensbedrohliche Erkrankungen, die mit einem drastischen Verlauf, einer hohen Sterblichkeit und hohem Leidensdruck verbunden sind.

In erster Linie sind Patienten mit Leukämie, hämatopoetischer Stammzelltransplantation, längerer Kortikosteroid-Therapie, Nierenversagen und Dialyse, Leberzirrhose, chronischer Lungenerkrankung und längerem Aufenthalt auf der Intensivstation betroffen. Eine invasive Pilzinfektion ist eine lebensgefährliche Erkrankung, die Organe und Blutgefäße befällt und Thrombosen verursacht, die wiederum Infarkte in den betroffenen Geweben und Organen auslösen und zum Tode führen können.

Anwendungsgebiet A: invasive Aspergillose

Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit einer invasiven Aspergillus-Infektion.

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

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten, die eine Mucorales-Infektion haben und entweder refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B sind. Darüber hinaus können erwachsene Patienten berücksichtigt werden, für die die Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Dies könnten z. B. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sein oder Patienten, die eine orale Therapie zur Nachbehandlung erhalten sollen, damit sie aus dem Krankenhaus entlassen werden können.

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)

Anwendungsgebiet A: invasive Aspergillose

Innerhalb des Anwendungsgebietes A, invasive Aspergillose, deckt Isavuconazol (Cresemba®) den bestehenden therapeutischen Bedarf ab, indem es ein deutlich verbessertes Risiko-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zum Therapiestandard Voriconazol aufweist. Dies ist von großer klinischer Bedeutung, da die betroffenen Patienten aufgrund ihrer vorliegenden Grunderkrankungen (onkologische Grunderkrankungen, Organ- und Knochenmarktransplantationen) sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befinden und den zahlreichen Nebenwirkungen der Komedikationen ausgesetzt sind.

Die therapeutischen Vorteile sind im Folgenden zusammengefasst:

- Isavuconazol (Cresemba®) ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Isavuconazol (Cresemba®) ist charakterisiert durch ein verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber Voriconazol, welches von besonderer Bedeutung bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung ist. Hervorzuheben sind insbesondere die reduzierte Rate an Leberfunktionsstörungen und die reduzierte Gefahr von Nierenfunktionsstörungen durch die Vermeidung des Zusatzstoffes SBECD bei intravenöser Verabreichung. Des Weiteren verfügt Isavuconazol (Cresemba®) über ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen der Haut und der Augen im Vergleich zu Voriconazol.
- Isavuconazol (Cresemba®) verfügt über lineare pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit, was im Vergleich zu Voriconazol eine zuverlässige Dosisbestimmung erlaubt.
- Isavuconazol (Cresemba®) hat im Vergleich zu Voriconazol ein deutlich geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva, woraus ein geringes Risiko für Abstoßungsreaktionen oder Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten resultiert, einer wesentlichen Risikogruppe für die Ausprägung einer invasiven Aspergillose.

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

Innerhalb des Anwendungsgebietes B ist Isavuconazol (Cresemba®) die einzige antimykotische systemische medikamentöse Therapie zur ursächlichen Behandlung der Erkrankung. Über chirurgisches Debridement hinaus, welches als Begleittherapie einer systemischen antimykotischen Therapie einzustufen ist, sind keine weiteren nicht-medikamentösen Verfahren verfügbar.

Somit besteht der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet B: Mukormykose, bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, im Fehlen der medikamentösen Therapie für die betroffenen Patienten.

Ergänzend lässt sich das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Isavuconazol (Cresemba®) wie folgt beschreiben:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Isavuconazol (Cresemba[®]) ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba[®]) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Isavuconazol (Cresemba[®]) verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil, insbesondere im Bereich Nephrotoxizität.
- Möglichkeit der oralen Behandlung, was von besonderer Bedeutung für die Langzeitbehandlung ist, welche viele Patienten benötigen, deren Grunderkrankung eine anhaltende Immunsuppression impliziert..

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Invasive Aspergillose	1 265 – 4 920
B	Mukormykose	28 – 422

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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	Invasive Aspergillose	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	beträchtlich	1 265 – 4 920
B	Mukormykose	Erwachsene mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	beträchtlich	28 – 422
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b, c}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Invasive Aspergillose	<i>Hartkapsel:</i> 53.373,65 € <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 237.027,35	<i>Hartkapsel:</i> 67.517.667 € - 262.598.358 € <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 299.839.598 € - 1.166.174.562 €
B	Mukormykose	<i>Hartkapsel:</i> 53.373,65 € <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 237.027,35	<i>Hartkapsel:</i> 1.494.462 € - 22.523.680 € <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 6.636.766 € - 100.025.542 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Gemäß den Anforderungen der Dossievorlage sind an dieser Stelle die Jahrestherapiekosten mit 365 Behandlungstagen angegeben, da aus der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die Behandlungsdauer von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist patientenindividuell unterschiedlich und ist in der Regel deutlich kürzer als ein Jahr.
c: Laut der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.
Die dargestellten Kosten sind nicht additiv zu verstehen, da ein Patient nicht gleichzeitig mit der intravenösen und der oralen Darreichungsformen behandelt wird, sondern eine Umstellung zwischen der intravenösen und der oralen Darreichungsformen patientenindividuell erfolgen kann. Deshalb sind an dieser Stelle die Kosten modellhaft für beide Darreichungsformen jeweils für die gesamte Patientenpopulation für ein Jahr dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^{a, b}
<i>Hartkapsel:</i> 69.012.129 € - 285.122.038 €
<i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 306.476.364 € - 1.266.200.104 €
<p>a: Gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage sind an dieser Stelle die Jahrestherapiekosten angegeben, da aus der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die Behandlungsdauer von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist patientenindividuell unterschiedlich und ist in der Regel deutlich kürzer als ein Jahr.</p> <p>b: Laut der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.</p> <p>Die dargestellten Kosten sind nicht additiv zu verstehen, da ein Patient nicht gleichzeitig mit der intravenösen und der oralen Darreichungsformen behandelt wird, sondern eine Umstellung zwischen der intravenösen und der oralen Darreichungsformen patientenindividuell erfolgen kann. Deshalb sind an dieser Stelle die Kosten modellhaft für beide Darreichungsformen jeweils für die gesamte Patientenpopulation für ein Jahr dargestellt.</p>

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Invasive Aspergillose	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	<i>Hartkapsel:</i> 53.373,65 €	<i>Hartkapsel:</i> 67.517.667 € - 262.598.358 €
			<i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 237.027,35	<i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 299.839.598 € - 1.166.174.562 €
B	Mukormykose	Erwachsene mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	<i>Hartkapsel:</i> 53.373,65 €	<i>Hartkapsel:</i> 1.494.462 € - 22.523.680 €
			<i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 237.027,35	<i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 6.636.766 € - 100.025.542 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß den Anforderungen der Dossievorlage sind an dieser Stelle die Jahrestherapiekosten angegeben, da aus der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die Behandlungsdauer von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist patientenindividuell unterschiedlich und ist in der Regel deutlich kürzer als ein Jahr.

c: Laut der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist. Die dargestellten Kosten sind nicht additiv zu verstehen, da ein Patient nicht gleichzeitig mit der intravenösen und der oralen Darreichungsformen behandelt wird, sondern eine Umstellung zwischen der intravenösen und der oralen Darreichungsformen patientenindividuell erfolgen kann. Deshalb sind an dieser Stelle die Kosten modellhaft für beide Darreichungsformen jeweils für die gesamte Patientenpopulation für ein Jahr dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^{a, b}
<i>Hartkapsel:</i> 69.012.129 € - 285.122.038 €
<i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:</i> 306.476.364 € - 1.266.200.104 €
<p>a: Gemäß den Anforderungen der Dossievorlage sind an dieser Stelle die Jahrestherapiekosten angegeben, da aus der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die Behandlungsdauer von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist patientenindividuell unterschiedlich und ist in der Regel deutlich kürzer als ein Jahr.</p> <p>b: Laut der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.</p> <p>Die dargestellten Kosten sind nicht additiv zu verstehen, da ein Patient nicht gleichzeitig mit der intravenösen und der oralen Darreichungsformen behandelt wird, sondern eine Umstellung zwischen der intravenösen und der oralen Darreichungsformen patientenindividuell erfolgen kann. Deshalb sind an dieser Stelle die Kosten modellhaft für beide Darreichungsformen jeweils für die gesamte Patientenpopulation für ein Jahr dargestellt.</p>

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: Jahrestherapiekosten für die vergleichbaren Therapiealternativen – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie ^b (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Invasive Aspergillose	Voriconazol (Vfend [®]) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	44.864,98 € - 68.176,28 € ^d	56.754.200 € - 335.427.298 €
		Voriconazol (Vfend [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>		285.500,90 € - 285.537,20 € ^d	361.158.639 € - 1.404.843.024 €
		Amphotericin B (liposomal) (AmBisome [®]) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>		151.056,20 € - 378.698,35 €	191.086.093 € - 1.863.195.882 €
B	Mukormykose	-	Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Vergleichbare Therapiealternative

c: Gemäß den Anforderungen der Dossievorlage sind an dieser Stelle die Jahrestherapiekosten angegeben, da aus den Fachinformationen von AmBisome[®] und Vfend[®] keine explizite maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die Behandlungsdauer von AmBisome[®] und Vfend[®] ist patientenindividuell unterschiedlich und ist in der Regel deutlich kürzer als ein Jahr.

d: Die dargestellten Kosten sind nicht additiv zu verstehen, da ein Patient nicht gleichzeitig mit der intravenösen und der oralen Darreichungsformen behandelt wird, sondern eine Umstellung zwischen der intravenösen und der oralen Darreichungsformen patientenindividuell erfolgen kann. Deshalb sind an dieser Stelle die Kosten modellhaft für beide Darreichungsformen jeweils für die gesamte Patientenpopulation für ein Jahr dargestellt.

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)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®) zu entnehmen und sind für die beiden Anwendungsgebiete gleich.

Die empfohlene Aufsättigungsdosis beträgt eine Durchstechflasche nach Rekonstitution und Verdünnung ODER 2 Hartkapseln (entspricht 200 mg Isavuconazol) alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden (insgesamt 6 Anwendungen).

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt eine Durchstechflasche nach Rekonstitution und Verdünnung ODER 2 Hartkapseln (entspricht 200 mg Isavuconazol) einmal täglich; die Anwendung hat 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis zu beginnen.

Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1). Für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (98 %; siehe Abschnitt 5.2) ist eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A und B) ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Cresemba® nicht untersucht. Die Anwendung des Arzneimittels wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen bei intravenöser Gabe zu reduzieren, muss Cresemba® vor der Anwendung rekonstituiert und anschließend weiter verdünnt werden, um eine Konzentration zu erhalten, die ca. 0,8 mg/ml Isavuconazol entspricht. Die Infusionsdauer sollte mindestens 1 Stunde betragen. Die Infusion muss über ein Infusionsbesteck mit Inline-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Filter mit Mikroporenmembran aus Polyethersulfon (PES) mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm angewendet werden. Cresemba® in Durchstechflaschen darf ausschließlich als intravenöse Infusion angewendet werden.

Bei oraler Gabe können Cresemba® Kapseln mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Cresemba® Kapseln werden unzerkaut geschluckt. Kapseln dürfen nicht zerkaut, zerstoßen oder geöffnet werden.

Cresemba® ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung mit hoch-dosiertem Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden; siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkenden Barbituraten (z. B. Phenobarbital), Phenytoin und Johanniskraut, sowie mit mäßig starken CYP3A4/5-Induktoren wie z. B. Efavirenz, Nafcillin und Etravirin (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cresemba® bei Schwangeren vor. Cresemba® wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen.

In Tieren wurde gezeigt, dass Isavuconazol/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Cresemba® unterbrochen werden. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Isavuconazol (Cresemba®) auf die Fertilität beim Menschen vor.

Isavuconazol (Cresemba®) verfügt über ein mäßiges Potenzial zur Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten es vermeiden, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, wenn folgende Symptome auftreten: Verwirrungszustände, Somnolenz, Synkope und/oder Schwindel.

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren erhöhte Werte in Tests der Leberchemie (7,9%), Übelkeit (7,4%), Erbrechen (5,5%), Dyspnoe (3,2%), Abdominalschmerzen (2,7%), Diarrhoe (2,7%), Reaktionen an der Injektionsstelle (2,2%), Kopfschmerzen (2,0%), Hypokaliämie (1,7%) und Ausschlag (1,7%).