

.Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Isavuconazol (CRESEMBA<sup>®</sup>)*

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.11.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Wirkmechanismen zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose .....	8
Tabelle 2-4: Wirkspektrum der für die Behandlung der invasiven Aspergillose zugelassenen Arzneimittel.....	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
PZN	Pharmazentralnummer
SBECD	Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether ( <i>sulfobutylether-<math>\beta</math>-cyclodextrin</i> )

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1).
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

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

<b>Wirkstoff:</b>	Isavuconazol (Prodrug: Isavuconazoniumsulfat)
<b>Handelsname:</b>	CRESEMBA®
<b>ATC-Code:</b>	J02AC05

*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
11193172	EU/1/15/1036/002	100 mg	14 Hartkapseln
11193143	EU/1/15/1036/001	200 mg	Eine 10 ml Durchstechflasche mit 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 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.*

Isavuconazoniumsulfat ist ein wasserlösliches Prodrug des Triazols Isavuconazol, einem Antimykotikum für die Behandlung von Erwachsenen mit

- invasiver Aspergillose und
- Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

Nach intravenöser Verabreichung wird Isavuconazoniumsulfat durch Plasmaenzyme (Esterasen) zum aktiven Metabolit Isavuconazol umgewandelt. Nach oraler Verabreichung findet vorwiegend eine chemische Hydrolyse des Isavuconazoniumsulfates im Gastrointestinaltrakt statt.

Isavuconazol (Cresemba®) zeigt eine fungizide Wirkung durch die Blockierung der Synthese von Ergosterin, einer Schlüsselkomponente der Zellmembran der Pilze. Die Synthese von Ergosterin wird durch die Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Enzyms Lanosterin-14 $\alpha$ -Demethylase, welches für die Umwandlung von Lanosterin in Ergosterin verantwortlich ist, blockiert. Die Blockade der Ergosterin-Synthese führt zu einer Anhäufung seiner methylierter Vorstufen und somit zu einer Verarmung von Ergosterin innerhalb der Zellmembran, wodurch diese in ihrer Struktur und Funktion geschwächt wird [1].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### 2.1.2.1 Anwendungsgebiet A: Invasive Aspergillose

In Deutschland sind derzeit Amphotericin B (in konventioneller oder liposomaler Formulierung) sowie Voriconazol zur Primärtherapie<sup>1</sup> der invasiven Aspergillose zugelassen.

Voriconazol wird nach Angaben der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen bei Krebspatienten als Standardtherapie empfohlen (Empfehlungsgrad AI) [4]. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bezeichnet Voriconazol als „Mittel der Wahl“ zur Primärtherapie invasiver Aspergillose [5].

Liposomales Amphotericin B zeigt in zahlreichen Berichten eine ähnliche Wirksamkeit wie Voriconazol zur Behandlung der Aspergillose, jedoch wird für das liposomale Amphotericin B eine geringere Empfehlung im Vergleich zu Voriconazol ausgesprochen (Empfehlungsgrad AII), da bisher keine direkt vergleichende Studien mit diesen beiden Arzneimitteln existieren.

Die amerikanische Leitlinie der American Thoracic Society empfiehlt ebenfalls die Behandlung der invasiven Aspergillose mit Voriconazol als ersten Therapieansatz [6]. Liposomales Amphotericin B wird neben Voriconazol zwar ebenfalls empfohlen, aber insbesondere bei Patienten, welche auf die Therapie mit einem Triazol nicht ansprechen oder dieses nicht vertragen [4, 7]. Die nationalen Leitlinien aus Großbritannien und Italien sprechen die gleichen Therapieempfehlungen aus [8-10].

Von der Anwendung des konventionellen Amphotericin B für die Behandlung invasiver Pilzinfektionen rät die AGIHO stark ab, da dieses hinsichtlich der seiner Wirksamkeit gegenüber Voriconazol unterlegen ist und darüber hinaus ein hohes Nephrotoxizitätsrisiko aufweist [4].

In der nachstehenden Tabelle 2-3 sind die Wirkmechanismen dieser Wirkstoffe gemäß Fachinformation beschrieben.

---

<sup>1</sup> Itraconazol in oraler Formulierung (ausschließlich SEMPERA<sup>®</sup>-Kapseln) ist ebenfalls in der Primärtherapie von invasiver Aspergillose zugelassen. Die intravenöse Formulierung ist lediglich zur Therapie von invasiver Aspergillose anzuwenden, wenn andere systemische antimykotische Standardtherapie nicht geeignet oder nicht wirksam sind. Für genaue Angaben siehe die entsprechenden Fachinformationen [2, 3].

Darüber hinaus sprechen die Leitlinien keine Empfehlung für die Anwendung von Itraconazol als Primärtherapie bei invasiver Aspergillose aus. Somit kann an dieser Stelle nicht von einem regelhaften Einsatz von Itraconazol im Anwendungsgebiet A ausgegangen werden.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Wirkmechanismen zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose

<b>Wirkstoff Fertigarzneimittel</b>	<b>Angaben zur Pharmakodynamik (Entsprechend Abschnitt 5.1 der zugehörigen Fachinformation)</b>
<b>Amphotericin B, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</b>  Amphotericin B	<p>„Amphotericin B ist ein Polyen-Antibiotikum und wirkt gegen zahlreiche menschen- und tierpathogene Pilze, vor allem Hefen und Schimmelpilze. Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp., Blastomyces dermatitidis, Rhodotorula, Cryptococcus neoformans, Sporothrix schenckii, Mucor mucedo und Aspergillus fumigatus werden alle in vitro durch Amphotericin B in Konzentrationen zwischen 0,03 und 1,0 µg/ml gehemmt. Weiterhin werden die Mucormykose-Erreger einschließlich der empfindlichen Arten der Stämme Absidia und Rhizopus und verwandten empfindlichen Arten von Conidiobolus und Basidiobolus gehemmt. Amphotericin B wirkt nicht gegen Bakterien, Rickettsien oder Viren. Je nach Konzentration wirkt Amphotericin B fungistatisch oder fungizid. Obwohl in der Literatur einzelne In-vitro-Resistenzen zu finden sind, ist die klinische Relevanz als gering einzustufen.</p> <p>Amphotericin B wird an die Sterole der Pilz-Zellmembran gebunden und führt in der Folge zu einer Veränderung der Zellpermeabilität und so zu einem Verlust von Kaliumionen und anderen Molekülen.“ [11]</p>
<b>Amphotericin B Liposomal</b>  AmBisome® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	<p>„Amphotericin B ist ein makrozyklisches antifungales Polyenantibiotikum, das von Streptomyces nodosus gebildet wird. Liposomen sind geschlossene, kugelförmige Vesikel, die von einer Reihe amphiphiler Substanzen wie zum Beispiel Phospholipiden gebildet werden. Phospholipide ordnen sich selbst zu Doppelmembranen an, sobald sie mit wässrigen Lösungen in Berührung kommen. Durch seinen lipophilen Molekülanteil kann Amphotericin B in die Lipid-Doppelmembran der Liposomen eingelagert werden. Abhängig von der erlangten Konzentration in Körperflüssigkeiten und der Empfindlichkeit des Pilzes, wirkt Amphotericin B fungistatisch oder fungizid.</p> <p>Man geht davon aus, dass das Arzneimittel durch Bindung an Sterole in der Zellmembran des Pilzes wirkt, wodurch sich die Membrandurchlässigkeit verändert und verschiedene kleine Moleküle durch die Membran austreten können. Da auch Säugetierzellen Sterole enthalten, wird vermutet, dass die durch Amphotericin B verursachte Zellschädigung bei Menschen und Pilzen auf ähnlichen Mechanismen beruht.“ [12]</p>
<b>Voriconazol</b>  Vfend® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  Vfend® Filmtabletten	<p>„Voriconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Sein primärer Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen 14α-Sterol-Demethylierung der Pilze, einem essenziellen Schritt in der Ergosterol-Biosynthese. Die Anhäufung von 14α-Methyl-Sterol korreliert mit einem nachfolgenden Verlust an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und ist möglicherweise für die antimykotische Wirkung von Voriconazol verantwortlich. Es hat sich gezeigt, dass Voriconazol eine erhöhte Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450-Enzymsysteme von Säugetieren aufweist.“ [13, 14].</p>

Die fungizide bzw. fungistatische Wirkung der in der Tabelle 2-3 aufgeführten Arzneimittel ist untereinander ähnlich und basiert auf der Störung der Membranintegrität der Pilze. Während die Polyene jedoch durch die Komplexbildung mit Sterolen der Pilzmembran deren

Durchlässigkeit beeinflussen, hemmen die Triazole die 14 $\alpha$ -Demethylase, welche ein Schlüsselenzym in der Ergosterol-Biosynthese ist. Wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, ist Isavuconazol ein Triazol-Antimykotikum, dessen Wirkmechanismus analog zu dem der anderen Triazole ist.

### **2.1.2.2 Anwendungsgebiet B: Erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

### **2.1.2.3 Beschreibung der Unterschiede im Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu den anderen in Deutschland bereits zugelassenen Arzneimitteln**

Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- invasiver Aspergillose
- Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

Da es im Anwendungsgebiet B keine weiteren Arzneimittel zugelassen sind, erfolgt der Vergleich der Wirkmechanismen nur mit den im Anwendungsgebiet A zugelassenen Arzneimitteln: Amphotericin B und Voriconazol. Dabei beschränkt sich die Darstellung auf den Vergleich mit dem liposomalen Amphotericin B, da von der Anwendung der konventionellen Formulierung – wie oben bereits beschrieben – stark abgeraten wird und diese damit keine vergleichbare Therapiealternative ist.

Ähnlich wie die anderen zur Behandlung von invasiver Aspergillose zugelassenen Azole (siehe Tabelle 2-3), basiert die Wirkung von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) auf der Hemmung der 14 $\alpha$ -Demethylase und der damit verbundenen Störung der Ergosterin-Synthese der Pilze. Auch bei der für die invasive Aspergillose zugelassenen Polyen Amphotericin B kann die fungizide bzw. fungistatische Wirkung auf die Wechselwirkung mit dem Ergosterin der Pilzmembran zurückgeführt werden.

Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) weist jedoch eine Reihe bedeutender Vorteile gegenüber den Alternativtherapien auf, die im Folgenden erläutert werden.

### **Wirksamkeit sowohl gegen *Aspergillus*- als auch gegen *Mucorales*-Spezies**

Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (*Aspergillus* und *Mucorales*) invasiver Pilzkrankungen [15] und möglicher Mischinfektionen bringt die Behandlung mit einem Breitspektrum-Antimykotikum erhöhte Therapiesicherheit, um so früh wie möglich eine wirksame Therapie anwenden zu können.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wie aus der Tabelle 2-4 ersichtlich, zeigt Isavuconazol (Cresemba®) eine Wirksamkeit sowohl gegen die Aspergillus-Spezies, als auch gegen die meisten dort aufgeführten Mucorales-Spezies.

Im Gegensatz dazu, ist Voriconazol gegen die Mucorales-Spezies ganz unwirksam und Amphotericin B, welches gegen die meisten Mucorales-Spezies wirkt, zeigt lediglich eine schwache *in vitro* Aktivität gegen *Aspergillus terreus* und ist *in vitro* nicht aktiv gegen *Aspergillus nidulans*. [12-14, 16].

Antimykotika ohne Wirkung gegen Mukormyzetten, insbesondere Voriconazol, stehen auch im Zusammenhang mit Durchbruchinfektion mit Mucorales. Verschiedene Berichte zeigen bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten oder Stammzellentransplantationen eine Verbindung zwischen der Behandlung mit Voriconazol und einer erhöhten Inzidenz von Mukormykose [17, 18].

Tabelle 2-4: Wirkspektrum der für die Behandlung der invasiven Aspergillose zugelassenen Arzneimittel

Spezies	Wirksamkeit <sup>a</sup>		
	Voriconazol (Vfend®)	Amphotericin B (Ambisome®)	Isavuconazol (Cresemba®)
<i>Aspergillus</i> spp.			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	ja	ja	ja
<i>Aspergillus flavus</i>	ja	ja	ja
<i>Aspergillus niger</i>	ja	ja	ja
<i>Aspergillus terreus</i>	ja	nein <sup>b</sup>	ja
<i>Aspergillus nidulans</i>	ja	keine Angabe <sup>c,d</sup>	ja
Mucorales			
<i>Rhizopus</i> spp.	nein	ja	ja <sup>e</sup>
<i>Rhizomucor</i> spp.	nein	ja	nein
<i>Lichtheimia</i> spp.	nein	keine Angabe <sup>c</sup>	ja <sup>e</sup>
<i>Mucor circinelloides</i>	nein	ja	nein
<i>Cunninghamella</i> spp.	nein	ja	ja <sup>e</sup>
<i>Actinomucor elegans</i>	nein	keine Angabe <sup>c</sup>	ja <sup>e</sup>
<sup>a</sup> : Angaben gemäß entsprechenden Fachinformationen und EUCAST <sup>b</sup> : Lediglich begrenzte Aktivität nach Angaben der EUCAST <sup>c</sup> : Keine explizite Benennung der Spezies in der Fachinformation von Amphotericin B (Ambisome®) <sup>d</sup> : Keine Angaben zu epidemiologischen Cut-Off-Werten nach EUCAST <sup>e</sup> : begrenzte klinische Evidenz			

**Verabreichung der intravenösen Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®) ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung möglich**

Für die Herstellung der intravenösen Formulierung von Voriconazol - der bisherigen Standardtherapie von invasiver Aspergillose [4] - wird Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD) verwendet. Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min) kann es zu erheblicher Akkumulation des intravenösen Vehikels SBECD kommen. Dieses kann nephrotoxisch wirken, sodass die Verabreichung von Voriconazol bei diesen Patienten eingeschränkt ist [14].

Die intravenöse Formulierung des Prodrugs Isavuconazoniumsulfat ist stark wasserlöslich und enthält kein SBECD oder andere nephrotoxische Inhaltsstoffe. Isavuconazol (Cresemba®) kann somit auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (auch ohne Dosisanpassungen) eingesetzt werden, was einen bedeutsamen therapeutischen Vorteil von Isavuconazol (Cresemba®) bedeutet.

Liposomales Amphotericin B (AmBisome®) weist eine im Vergleich zu dem konventionellen Amphotericin B um ca. 50% reduzierte Nephrotoxizität auf<sup>2</sup>, jedoch ist der Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff weiterhin häufig mit liposomalem Amphotericin, sodass schwerwiegende Nebenwirkungen wie Nierenversagen vorkommen können [12]. Dies ist besonders bei Patienten wichtig, die entweder eine nephrotoxische Begleitmedikation erhalten oder bereits Nierenfunktionsstörungen aufweisen.

**Vorteile von Isavuconazol (Cresemba®), die sich aus den pharmakologischen Eigenschaften ergeben**

Insgesamt wurden 40 Phase-I-Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) durchgeführt – darunter 25 Arzneimittel-Interaktionsstudien und 2 Bioverfügbarkeitsstudien, die eine ausführliche Charakterisierung der pharmakologischen Eigenschaften von Isavuconazol (Cresemba®) erlauben.

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. Die intravenöse und die orale Gabe sind untereinander austauschbar, sodass eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich ist, wenn dies klinisch indiziert ist [1]. Darüber hinaus ist die Therapieinitiierung auch mit der oralen Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®) möglich. Isavuconazol (Cresemba®) ist aufgrund seiner Pharmakodynamik und seiner konstanten Bioverfügbarkeit eine sichere Therapiealternative mit einer vorhersagbaren Handhabung der Dosierung. Damit ist auch ein Therapiebeginn mit oraler Formulierung möglich.

---

<sup>2</sup> basierend auf der Rate eines mindestens zweifachen Anstiegs des Serumkreatininwertes.

Im Gegensatz dazu besitzt die bisherige Standardtherapie für invasive Aspergillose Voriconazol eine hohe pharmakokinetische Variabilität [13, 14], sodass ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform die Risiken hinsichtlich der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und das Auftreten von Nebenwirkungen steigern kann. Daher ist laut Fachinformation aufgrund der Wechselwirkungen eine engmaschige Überwachung klinischer und/ oder biologischer Parameter erforderlich.

Durch die lange Halbwertszeit (ca. 130 Stunden) von Isavuconazol (Cresemba®) kann die Erhaltungsdosis in der oralen Darreichungsform auch mit der einmal täglichen Gabe erreicht werden; die Erhaltungsdosis von oralem Voriconazol erfordert eine zweimal tägliche Gabe. Das bessere Therapieregime kann sich in einer höheren Patientenzufriedenheit sowie Therapietreue widerspiegeln.

Eine weitere Therapiealternative zur Behandlung der invasiven Aspergillose - liposomales Amphotericin B [12] - ist in der oralen Darreichungsform nicht verfügbar, sodass keine kontinuierliche ambulante Weiterbehandlung möglich ist. An dieser Stelle besteht der Vorteil von Isavuconazol (Cresemba®) im Vorhandensein einer oralen Formulierung.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

Bei der Behandlung der invasiven Aspergillose spielen die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln im Behandlungsalltag eine wichtige Rolle, da in der Regel immunsupprimierte Patienten (z. B. nach Organ-, Knochenmarks-, Stammzelltransplantation) mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung von invasiven Pilzinfektionen betroffen sind, die zahlreiche Komedikationen erhalten.

Voriconazol erhöht die Konzentration von Sirolimus, einem Immunsuppressivum, das zur Verhinderung einer Organabstoßung nach Nierentransplantationen eingesetzt wird, bei gleichzeitiger Verabreichung um das 10,3-fache und ist daher kontraindiziert [13, 14]. Im Gegensatz dazu wurde unter Verwendung von Isavuconazol (Cresemba®) nur eine 1,8-fache Steigerung der Sirolimus-Exponierung beobachtet. Aufgrund der Wechselwirkungen mit Sirolimus wird eine Überwachung des Blutspiegels entsprechend der klinischen Praxis empfohlen und, falls erforderlich, die Dosis von Sirolimus angepasst [19].

Starke Schwankungen der Immunsuppressiva-Blutspiegel erhöhen das Risiko einer Abstoßungsreaktion und das Risiko von Nebenwirkung durch die Immunsuppressiva (z.B. Nieren- und Neurotoxizität). Immunsupprimierte Patienten mit einer Organ- oder Stammzelltransplantation würden bei der Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) von einer geringeren Wechselwirkung mit Sirolimus profitieren und somit einem geringeren Risiko einer Abstoßungsreaktion ausgesetzt sein. Analog verhält es sich bei der Gabe von Tacrolimus und Ciclosporin.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>CRESEMBA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• invasiver Aspergillose</li> <li>• [...]</li> </ul> <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"> <li>• [...]</li> <li>• Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4<sup>b</sup> und 5.1<sup>c</sup>)</li> </ul> <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>		

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben der Tabelle 2-5 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cresemba® (Stand August 2015) entnommen [1].

### **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 2-6 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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 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.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cresemba® (Stand Oktober 2015) entnommen [1].

Für die Beschreibung der Anwendungsgebiete und der Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurden die entsprechenden Fachinformationen hinzugezogen.

Die Identifikation der in Deutschland zugelassener Wirkstoffe zur Therapie invasiver Aspergillose und Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, erfolgte anhand der AMIS-Datenbank (Stand der Abfrage. 13.08.2015).

### 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.*

## Literaturverzeichnis

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Basilea Medical Ltd (2015): Isavuconazol (Cresemba®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Janssen-Cilag GmbH (1994): Sempera® Kapseln, 100mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2011 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Janssen-Cilag GmbH (2003): Sempera® 10 mg/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2011 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. (2014): Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of hematology*; 93(1):13-32.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): *Arzneiverordnungen*. 22. Auflage.
6. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. (2011): An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 183(1):96-128.
7. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C (2007): Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *European Journal of Cancer Supplements*; 5(2):49-59.
8. Girmenia C, Barosi G, Aversa F, Bacigalupo A, Barbui T, Baronciani D, et al. (2009): Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 49(8):1226-36.
9. Grossi PA, Gasperina DD, Barchiesi F, Biancofiore G, Carafiello G, De Gasperi A, et al. (2011): Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 43(6):2463-71.
10. Nelson M, Dockrell D, Edwards S, Bhiva Guidelines Subcommittee, Angus B, Barton S, et al. (2011): British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV medicine*; 12 Suppl 2:1-140.
11. Merck Sharp & Dohme Ltd (2005): Noxafil® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Gilead Sciences GmbH (1996): AmBisome 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Valerio M, Vena A, Bouza E, Reiter N, Viale P, Hochreiter M, et al. (2015): How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management? *BMC infectious diseases*; 15:80.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2012): Amphotericin B and *Aspergillus* spp. - Rationale for the EUCAST clinical breakpoints V 1.0. [Zugriff: September 2015]. URL: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/AmphotericinB\\_Aspergillus\\_v1\\_0f.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/AmphotericinB_Aspergillus_v1_0f.pdf).
17. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP (2012): Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 54 Suppl 1:S23-34.
18. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR (2004): Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *The New England journal of medicine*; 350(9):950-2.
19. Pfizer Ltd (2001): Rapamune® 0,5mg, 1mg, 2mg überzogene Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.