

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA[®])

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Modul 3 A

Invasive Aspergillose

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 11.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vorkommen verschiedener Spezies von Aspergillus	14
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen	26
Tabelle 3-3: Analyse der Krankenkassenroutinedaten: erwachsene Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose Aspergillose (B44.-) für die Jahre 2009 - 2013 [43]	28
Tabelle 3-4: Tabellarische Darstellung der Prävalenz-/Inzidenzraten für Deutschland hochgerechnet.....	29
Tabelle 3-5: Diagnosedaten der Krankenhäuser für Aspergillose ab 2000 [47]	30
Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen).....	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen).....	44
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen).....	46
Tabelle 3-12: Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag auf Grundlage der Gewichtsverteilung in der Studie SECURE (9766-CL-0104)	49
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der vergleichbaren Therapiealternativen.....	51
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der vergleichbaren Therapiealternativen pro Patient pro Jahr.....	54
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen)	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit und Zusatzkosten pro Patient pro Jahr	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die vergleichbare Therapiealternativen pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	67
Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe	69
Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr.....	70
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die vergleichbare Therapiealternativen (pro Patient und insgesamt)	72

Tabelle 3-21: Stationäre und ambulante Versorgungsanteile von Isavuconazol (Cresemba®)	75
Tabelle 3-22: Wechselwirkungen.....	86
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit.....	96
Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	100

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMT	Knochenmarktransplantation (bone marrow transplant)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomografie
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig GmbH
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HD	Hauptdiagnose
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (engl. hematopoietic stem cell transplantation)
IU	International Unit
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification
MEDPAR	Medicare Provider Analysis and Review
ND	Nebendiagnose
NIS	Nationwide Inpatient Sample

NORD	Nationalen Organisation für Seltene Krankheiten (National Organization for Rare Disorders)
NRZMyk	Nationales Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen
PCR	Polymerase Chain Reaction
SBECD	Natrium-beta-Cyclodextrin- Sulfobuthylether
SGB	Sozialgesetzbuch
USA	United States of America
ZE	Zusatzentgelt

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 0)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Isavuconazol (Cresemba[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Es wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Isavuconazol (Cresemba[®]) wurde für das Anwendungsgebiet A mit folgender Indikation zugelassen:

„Cresemba[®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von

- invasiver Aspergillose
- [...]

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.“ [1]

Am 04. Juli 2014 wurde Isavuconazol (Cresemba[®]) durch die Europäische Kommission die Orphan Designation, d. h. der Status eines Arzneimittels für die Behandlung eines seltenen Leidens, in der Indikation invasive Aspergillose zugesprochen [2]. Dieser Status wurde durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) im Rahmen des Zulassungsprozesses in der Sitzung vom 01. bis 03. September 2015 bestätigt [3].

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

Die Nutzenbewertung von Isavuconazol (Cresemba[®]) für das Anwendungsgebiet A erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Es handelt sich zum einen um die multizentrische

randomisierte, doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Studie SECURE (9766-CL-0104) und zum anderen um die einarmige offene Studie VITAL (9766-CL-0103).

Studie SECURE (9766-CL-0104)

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde Isavuconazol (Cresemba®) gegen den Komparator Voriconazol verglichen. Voriconazol ist eine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose und kann als der „Therapiestandard“ in der Primärtherapie angesehen werden. 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]. Liposomales Amphotericin B zeigt eine ähnliche Wirksamkeit wie Voriconazol zur Behandlung der Aspergillose, jedoch wird gegenüber liposomalen Amphotericin B eine geringere Empfehlung als im Vergleich zu Voriconazol ausgesprochen (Empfehlungsgrad AII). Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bezeichnet Voriconazol als „Mittel der Wahl“ zur Primärtherapie invasiver Aspergillose [5].

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 kontraindiziert ist [4, 7]. Die nationalen Leitlinien aus Großbritannien und Italien sprechen die gleichen Therapieempfehlungen aus [8-10].

Zum derzeitigen Zeitpunkt gibt es keine weitere medizinische Erkenntnis über den Vor- oder Nachteil von Voriconazol gegenüber liposomalen Amphotericin B. In einer aktuellen Publikation von Jorgensen et al. [11] wurde systematisch nach kontrollierten Studien recherchiert, um den Nutzen und Schaden von Voriconazol mit denen von Amphotericin B und Fluconazol zu vergleichen. Dabei wurden drei Studien identifiziert, wovon lediglich in einer Studie ein direkter Vergleich zwischen Voriconazol und liposomalen Amphotericin B durchgeführt wurde [12]. Allerdings handelt es sich hierbei um Patienten, die Fieber unbekanntes Ursprungs aufzeigten und empirisch behandelt wurden. Diese Patientenpopulation und ihre Behandlung der invasiven Pilzkrankungen entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba®). Somit kann die wissenschaftliche Erkenntnis dieser Studie nicht zur Diskussion des Therapiestandards herangezogen werden.

Mit der Studie SECURE (9766-CL-0104) liegt eine aktiv-kontrollierte Studie von Isavuconazol (Cresemba®) gegen Voriconazol, dem Therapiestandard in der Primärtherapie, vor.

Studie VITAL (9766-CL-0103)

Die Studie VITAL (9766-CL-0103) enthält Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze. Sie umfasst weiterhin 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.

Die intravenöse Formulierung von Voriconazol benötigt zwingend den Zusatzstoff Natrium-beta-Cyclodextrin-Sulfobutylether (SBECD), der bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung nephrotoxisch wirkt. Aus diesem Grund konnten Patienten mit Aspergillose, die unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, aus klinischer Sicht nicht auf Voriconazol randomisiert werden. Sie waren somit von der Studie SECURE (9766-CL-0104) auszuschließen.

Die einarmige offene Studie VITAL (9766-CL-0103) ermöglicht die Betrachtung des Effektes von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörungen.

Details zu den Studien SECURE (9766-CL0104) und VITAL (9766-CL-0103) sind in Modul 4A aufgeführt.

Es fand ein Beratungsgespräch am 24. Juni 2015 in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt und es wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2015-B-043/044 geführt [13].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Siehe oben.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba®) wurde der Fachinformation entnommen [1]. Ausführungen zum Orphan Drug Status von Isavuconazol (Cresemba®) im speziellen stammen aus der Opinion on Orphan Designation [2] und aus dem EPAR (European Public Assessment Report) [14]. Allgemeine Angaben zu Orphan Drugs wurden

der EG Richtlinie des europäischen Parlaments und SGB V entnommen. Zusätzlich wurde die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2015-B-043/044) zitiert [13].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Basilea Medical Ltd (2015): Isavuconazol (Cresemba®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. [Zugriff: 07.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169890.pdf.
3. European Medicines Agency (2015): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 1-3 September 2015. [Zugriff: 25.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500195986.pdf.
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, Carafello 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. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Dalboge CS, Johansen HK (2014): Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. The Cochrane database of systematic reviews; 2:CD004707.
12. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. (2002): Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. The New England journal of medicine; 346(4):225-34.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-043/044 - Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose/der Mukormykose.
14. European Medicines Agency (2015): Assessment report - Cresemba. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung invasive Aspergillose

Die Gattung *Aspergillus* gehört den schlauchförmigen Pilzen an und ist einer der weitverbreitetsten Schimmelpilze. Es gibt verschiedene Spezies von Aspergillen, die auch in unterschiedlichen Lebensräumen vorkommen (s. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Vorkommen verschiedener Spezies von *Aspergillus*

Pilzspezies	Lebensraum
Aspergillus ssp.	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Biotonne, Kompost, Blumenerde
<i>Aspergillus niger</i>	Erdboden
<i>Aspergillus terreus</i>	Lebensmittel (Getreide, Reis, Kakao, Trockenfrüchte)
<i>Aspergillus flavus</i>	Erdboden, Textilien, feuchte Tapeten, faulende Pflanzen, Lebensmittel
Quelle: Lass-Flörl (2015) [1]	

Der *Aspergillus* bildet ein relativ großes flauschiges Luftmyzel aus. Die Sporen werden über die Luft verbreitet und gelangen meistens über den Atemweg in den menschlichen Organismus. Jeden Tag werden hunderte von Konidien, eine bestimmte Form der Pilzspore, vom Menschen eingeatmet, ohne dabei Komplikationen zu verursachen [2]. Der häufigste Infektionsweg der Aspergillose ist aber über die Lunge und die Nasennebenhöhlen. Immunkompetente Personen können über den respiratorischen Weg eine allergische Erkrankung durch *Aspergillus* bekommen. Wenn lebendes Gewebe aufgrund eines defekten Immunsystems durch Pilze infiziert wird spricht man von einer invasiven Pilzinfektion (Mykose) [1]. Eine invasive Aspergillose, auch *Aspergillus-Mykose* genannt, wird in der Regel durch *Aspergillus fumigatus* verursacht [3]. Infektionen durch andere Spezies, wie z. B. *Aspergillus flavus* und *Aspergillus terreus* sind ebenfalls möglich, wogegen eine Infektion mit *Aspergillus niger* eher selten auftritt [1]. Eine invasive Aspergillose ist mit einer sehr hohen Mortalität verbunden, die je nach vorliegender Grunderkrankung zwischen 30% und 85% variieren kann [4].

In erster Linie sind Patienten mit Leukämie, hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) (vor allem allogenen), längerer Kortikosteroid-Therapie, Nierenversagen und Dialyse, Leberzirrhose, chronischer Lungenerkrankung und längerem Aufenthalt auf der Intensivstation betroffen [1].

Da der Infektionsweg meistens über die Atemluft erfolgt, manifestiert sich besonders häufig die invasive pulmonale Aspergillose, allerdings können durch Dissemination auch weitere Organe befallen werden. Die pulmonale Aspergillose zeichnet sich dadurch ab, dass der Patient trotz Gabe von Breitbandantibiotika sehr hoch fiebert, Husten mit teilweise blutigem Auswurf (Hämoptoe) und pleuritischen Schmerz hat. Dabei kann zunächst eine Röntgenaufnahme des Thorax unauffällig sein, aber sich mit Hilfe der Computertomographie Infiltrate zeigen [1].

Neben der Lunge sind auch häufig die Nasennebenhöhlen betroffen, wo es dann zur Invasion in die Nasenschleimhaut und den Gesichtsknochen kommen kann. Die Patienten leiden häufig unter Rhinitis, wässrig-blutigem Sekret bis hin zu schwärzlich, bräunlichen Beimengungen, Schmerzen in den Nasennebenhöhlen und septischem Fieber [1].

In manchen Fällen bildet sich ein Aspergillom, eine kugelförmige Kolonisation von Aspergillus, der mittels Endoskopie chirurgisch entfernt werden kann und nicht als invasive Aspergillose gilt, weil das Körpergewebe nicht infiltriert wurde [1].

Bei einem Befall des zentralen Nervensystems durch Aspergillus spricht man von einer zerebralen Aspergillose. Diese tritt vermehrt bei hämato-onkologischen Patienten, Organtransplantierten und Patienten mit hochdosierter Kortikosteroid-Behandlung auf. Sie ist neben der pulmonalen Aspergillose die zweithäufigste Erscheinungsform der invasiven Aspergillose [5]. Das Krankheitsbild der zerebralen Aspergillose kann sehr unterschiedlich sein; Kopfschmerz, epileptische Anfälle, psychische Auffälligkeiten, beginnender Hirndruck und teilweise Fieber können als Symptome auftreten [1].

Eine kutane Aspergillose ist durch klar abgegrenzte und schwärzliche Besiedlungen auf der Hautoberfläche zu erkennen. Sie kann durch großflächige Verletzungen (z. B. Verbrennungen), aber auch über Venenkatheter erfolgen, was allerdings eher selten auftritt [1]. Neben dem nekrotischen Krankheitsbild und dem Eindringen in den Organismus (z. B. über den Blutkreislauf) zählt die kutane Aspergillose auch zur invasiven Aspergillose.

Nach operativen Eingriffen am Auge kann auch eine okuläre Aspergillose auftreten, die durch Rötungen, Schmerzen und Visusverlust gekennzeichnet ist. Der molekularbiologische Nachweis erfolgt über die Glaskörperflüssigkeit [1].

Zusammenfassend zeigt sich, dass die invasive Aspergillose eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit einem drastischen Verlauf und hoher Sterblichkeit ist.

Diagnose der invasiven Aspergillose

Die Diagnose einer invasiven Pilzerkrankung setzt sich immer aus mehreren Bewertungen zusammen: klinische Risikofaktoren (Immunsuppression), Symptome, radiologische Befunde, Ergebnisse der Histologie und mikrobiologische Analysen. Für eine aussagekräftige Diagnose sind sowohl Lokalisation der Probenentnahme als auch die Probenmenge entscheidend [1], wobei sowohl eine einmalige als auch häufige Entnahmen über einen längeren Zeitraum aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankung und/oder Lokalisation der Entnahmestelle (z. B. Leber, Lunge, Gehirn) oft nicht möglich ist.

Nach der Definition einer internationalen Expertengruppe [6] erfolgt eine Einteilung in gesicherte, wahrscheinliche und mögliche Diagnosen. Goldstandard für eine gesicherte Diagnose ist die histologische Sicherung mittels Nachweis der invasiven Pilzinfektion im Gewebe, häufig als angioinvasive Infektion, oder der Nachweis einer invasiven Aspergillose aus einer Kultur aus sterilem Material (z. B. Lungenbiopsie).

Liegen im Gewebe dichotome Verzweigungen und Septen vor handelt es sich meistens um Aspergillen, wogegen Zygomyceten von *Rhizopus*, *Mucor* oder *Absidia* nicht septiert sind. Neben der mikroskopischen und histopathologischen Untersuchung gibt es mykologische Untersuchung des Gewebes im Labor. Dabei werden Kulturen des Erregers erstellt, um die endgültige Diagnose zu stellen. Bei einer positiven Kultur lässt sich der Pilz bis auf Speziesebenen bestimmen, jedoch kann durch eine negative Kultur eine Mykose nicht ausgeschlossen werden [1].

Eine wahrscheinliche Diagnose liegt vor, wenn der Patient relevante Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose aufweist, klinische Symptome bzw. CT-(Computertomographie) Befunde auf die Erkrankung hinweisen und zusätzlich mikrobiologische Evidenz für das Vorliegen einer Aspergillus-Infektion vorhanden ist aus einer Kultur aus nicht sterilem Material oder aus nichtkulturellen Verfahren, wie dem Galactomannan Serumtest.

Der bildgebende Nachweis einer Mykose (Röntgenbild oder Computertomographie) kann allerdings schwierig sein, da eine Infiltration ins Gewebe zu Beginn der Erkrankung sehr klein und kaum zu erkennen ist. Infarkte oder auch nekrotische Bereiche lassen sich dagegen leichter feststellen, allerdings ist dann die Pilzerkrankung bereits weiter fortgeschritten. Ungeachtet dessen kann ein radiologischer Nachweis in der Regel keinen definitiven Nachweis auf die Art der Mykose geben [1, 7].

Eine serologische Untersuchung aus Blut oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit mittels Antigennachweis von Galactomannan (ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay) kann die Diagnose der invasiven Aspergillose unterstützen, aber nicht für sich alleinstehend bestätigen [1, 5].

Die Definition der möglichen Infektion beschränkt sich auf die Kombination von Risikofaktoren und weiteren klinischen oder röntgenologischen Zeichen, jedoch ohne histologischen oder mikrobiologischen Nachweis einer invasiven Aspergillose.

Charakterisierung der Zielpopulation von Isavuconazol (Cresemba®) für invasive Aspergillose

Gemäß der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba®) lautet das Anwendungsgebiet im betrachteten Modul 4A:

„Cresemba® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- invasiver Aspergillose
- [...]

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.“ [8]

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten, die eine invasive Aspergillus-Infektion haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die invasive Aspergillose ist eine der häufigsten Formen unter den invasiven Pilzinfektionen, aber sie ist nach wie vor eine seltene Erkrankung und sowohl mit einem hohen Krankheitswert, drastischem Verlauf als auch einer hohen Mortalität verbunden [1]. Die invasive Aspergillose bedeutet für den Patienten eine akute lebensbedrohliche Situation und bedarf einer geeigneten medizinischen Behandlung [9]. Pilze der Aspergillus-Spezies können das Gewebe besonders schnell infiltrieren und sehr rasch zum Tode führen. Daher sind eine frühe Erkennung einer Mykose und die Identifizierung der Spezies besonders wichtig für eine gezielte therapeutische Behandlung [1].

Insgesamt sind die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten auf chirurgisches Debridement und systemische Antimykotika begrenzt.

Chirurgisches Debridement

Patienten mit invasiven Pilzerkrankungen benötigen häufig umfangreiche chirurgische Eingriffe, wie z. B. das Abtragen von nekrotischem Gewebe (Debridement), ergänzend zu einer antimykotischen systemischen Therapie [10-12]. Chirurgische Verfahren sind jedoch nicht ausreichend um eine invasive Aspergillose ursächlich zu behandeln und in der Regel auf extrapulmonale Manifestationen der Erkrankung begrenzt. Therapeutische Zielsetzung ist

neben der Abtragung von nekrotischem Gewebe oft auch die Gewinnung von infiziertem Gewebe für einen mikrobiologischen Nachweis.

In Zusammenhang mit invasiver Aspergillose ist chirurgisches Debridement als unterstützende Therapie einzustufen, deren Anwendung auf chirurgisch zugängliche Manifestationen der Erkrankung beschränkt ist. Eine ausschließliche chirurgische Behandlung einer invasiven Aspergillose ohne primäre systemische antimykotische Therapie ist unzureichend und entspricht nicht einer Leitlinien-gerechten Therapie. Weiterhin ist das Risiko und Nutzen Verhältnis von chirurgischem Debridement zu berücksichtigen, da die Möglichkeit von Langzeitschäden besteht wie z. B. Operationsnarben und Funktionseinschränkungen. Das chirurgische Debridement kann während der antimykotischen, systemischen Therapie auch mehrfach durchgeführt werden, sofern es die Situation zulässt. Der therapeutische Stellenwert des chirurgischen Debridements als Begleitbehandlung einer systemischen antimykotischen Therapie wird durch Isavuconazol (Cresemba®) nicht verändert.

Systemische medikamentöse Therapie

Systemische, antimykotische medikamentöse Therapien sind als primäre und kausale Optionen zur Behandlung einer invasiven Aspergillose einzustufen. Für die Behandlung der invasiven Aspergillose sind in Deutschland Voriconazol und Amphotericin B (konventionelles und liposomales Amphotericin B) zugelassen¹ [15-18]. Wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt empfehlen die relevanten Leitlinien Voriconazol als erstes Mittel der Wahl zur Behandlung der invasiven Aspergillose und liposomales Amphotericin B als weitere Therapieoption.

Nachfolgend wird der therapeutische Stellenwert von Voriconazol und liposomalem Amphotericin B für die Behandlung der invasiven Aspergillose zusammenfassend skizziert und im Vergleich zu Isavuconazol (Cresemba®) diskutiert.

Isavuconazol (Cresemba®) stellt eine zusätzliche zugelassene medikamentöse Therapieoption mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung der invasiven Aspergillose in der Primärtherapie dar. Darüber hinaus kann Isavuconazol (Cresemba®) für einen Wechsel von der intravenösen Formulierung auf die orale Verabreichungsform zur Weiterbehandlung eingesetzt werden.

Voriconazol

Voriconazol ist zugelassen zur Behandlung einer invasiven Aspergillose und wird zurzeit in den relevanten Leitlinien als erstes Mittel der Wahl zur Behandlung der invasiven Aspergillose empfohlen. Voriconazol ist verfügbar als Tabletten und Pulver zur Herstellung

¹ Itraconazol in oraler Formulierung (Sempera® -Kapseln) ist ebenfalls in der Primärtherapie von invasiver Aspergillose zugelassen. Die intravenöse Formulierung ist lediglich zur Therapie von invasiver Aspergillose anzuwenden, wenn die systemische antimykotische Standardtherapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. Für genaue Angaben siehe die entsprechende Fachinformationen [13, 14]

einer intravenösen Infusionslösung und ermöglicht somit eine ambulante Weiterbehandlung nach vorhergehender intravenöser Behandlung im Krankenhaus.

Voriconazol ist mit dem Auftreten von Mucorales-Durchbruchinfektionen in Verbindung gebracht worden, welche auf die fehlende Wirksamkeit bei Mukormykose zurückgeführt wird [19]. Das Breitspektrum-Antimykotikum Isavuconazol (Cresemba®) ist wirksam bei Infektionen mit Aspergillus und Mucorales, sogar gegen mehr Spezies als die vergleichbare Therapiealternative Amphotericin B (s. Modul 2, Abschnitt 2.1.2.3), und erhöht die therapeutische Sicherheit in Bezug auf eine schnelle und effektive Behandlung.

In Verbindung mit der Verordnung von Voriconazol sind weiterhin verschiedene Sicherheitsprobleme und Nebenwirkungen zu beachten, die insbesondere den Einsatz von Voriconazol bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung einschränken.

In Zusammenhang mit der intravenösen Verordnung von Voriconazol wirft besonders der Zusatzstoff Natrium-beta-Cyclodextrin-Sulfobutylether (SBECD) erhebliche Sicherheitsfragen auf. SBECD ist zwingend erforderlich zur Herstellung der Infusionslösung. Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min) kann es zu einer erheblichen Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD kommen, welches nephrotoxisch wirken kann, so dass die Verabreichung von Voriconazol bei diesen Patienten eingeschränkt ist [18]. Im Gegensatz hierzu ist das Prodrug Isavuconazoniumsulfat [4, 20, 21] der intravenösen Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®) stark wasserlöslich und bedarf keiner Zugabe von SBECD, so dass für Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Einschränkung bestehen [8].

In klinischen Studien kam es bei Verordnung von Voriconazol gelegentlich zu Fällen mit schweren Leberfunktionsstörungen, die besonders bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auftraten. Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation weisen ein speziell erhöhtes Lebertoxizitätsrisiko aufgrund der erhaltenen myeloablativen Therapie auf. Eine Medikamenten-assoziierte Leberschädigung tritt bei diesen Patienten, die zahlreiche zusätzliche Komedikationen erhalten, besonders häufig auf. In der Literatur wird für dieses Patientenkollektiv eine Therapieabbruchrate von 17,5% unter Voriconazol-Behandlung aufgrund der Leber-assoziierten unerwünschten Ereignissen berichtet [22].

Auf dieser Grundlage wurde die Behandlung mit Voriconazol mit erhöhten Leberwerten und klinischen Zeichen von Leberschäden in Verbindung gebracht, so dass bei Patienten mit schweren Leberschäden Voriconazol nur verwendet werden darf, wenn der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt. Patienten mit schweren Leberschäden müssen zudem hinsichtlich arzneimittelbedingter Toxizitäten sorgfältig überwacht werden, bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose ist empfohlen, die Erhaltungsdosis zu halbieren [17, 18]. Entsprechende Verordnungseinschränkungen bestehen für Isavuconazol (Cresemba®) nicht.

Zusätzlich wurde bei der Behandlung mit Voriconazol über anhaltende Nebenwirkungen am Auge, einschließlich verschwommenen Sehens, Optikusneuritis und Papillenödem berichtet.

In seltenen Fällen traten bei Patienten unter Behandlung mit Voriconazol exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom auf [17].

Auch weist Voriconazol eine Kumulation und nicht lineare pharmakologische Eigenschaften auf [17, 18]. Insbesondere die Bioverfügbarkeit ist nach oraler Gabe deutlich höher, sodass ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform auch die Risiken hinsichtlich der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und das Auftreten von Nebenwirkungen steigert. Daher ist laut Fachinformation aufgrund der Wechselwirkungen eine engmaschige Überwachung klinischer und/oder biologischer Parameter erforderlich.

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 [17, 18]. 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 [23]. Ähnlich verhält es sich bei der Gabe von Tacrolimus und Ciclosporin.

Liposomales Amphotericin B (AmBisome[®])

Liposomales Amphotericin B zur Behandlung einer systemischen Pilzinfektion ist verfügbar als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, nicht jedoch als orale Formulierung, sodass keine kontinuierliche ambulante Weiterbehandlung nach einer initialen intravenösen Therapie möglich ist. In relevanten Leitlinien wird liposomales Amphotericin B als eine weitere, Voriconazol nachgeordnete Therapieoption eingestuft. In Verbindung mit der Verordnung von liposomalem Amphotericin B sind verschiedene Sicherheits- und Nebenwirkungen zu beachten, die insbesondere den Einsatz von Amphotericin B bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung einschränken.

Pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit von Isavuconazol (Cresemba[®])

Für die erfolgreiche Behandlung der invasiven Aspergillose ist eine konstante Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs auch nach Applikationswechsel von großer Bedeutung. Die pharmakologischen Eigenschaften von sowohl der oralen als auch der intravenösen Darreichungsform von Isavuconazol (Cresemba[®]) verhielten sich linear 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 [8].

Isavuconazol (Cresemba[®]) ist aufgrund seiner Pharmakodynamik und seiner konstanten Bioverfügbarkeit eine sichere Therapiealternative mit einer vorhersagbaren Handhabung der Dosierung. Das verringert das Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und das Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu den Therapiealternativen.

Therapeutischer Wert von Isavuconazol (Cresemba®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit invasiver Aspergillose

Isavuconazol (Cresemba®) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose und verfügbar als Tablette und Pulver zur Herstellung einer intravenösen Lösung.

Innerhalb des Anwendungsgebietes invasive Aspergillose, deckt Isavuconazol (Cresemba®) einen hohen therapeutischen Bedarf vollständig ab und ist weiterhin durch ein deutlich verbessertes Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenüber Voriconazol und Amphotericin B charakterisiert:

1. 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. Details zum Wirksamkeitsspektrum sind in Abschnitt 2.1.2.3 enthalten.
2. Isavuconazol (Cresemba®) ist charakterisiert durch ein verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber Voriconazol, welches von besonderer Bedeutung ist bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung. Hervorzuheben sind insbesondere die reduzierte Rate an Leberfunktionsstörungen und die reduzierte Gefahr von Nierenfunktionsstörungen durch die Vermeidung des Zusatzstoffes SBECD bei intravenöser Verabreichung.
3. Isavuconazol (Cresemba®) verfügt weiterhin gegenüber Voriconazol über ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen der Haut und der Augen.
4. Isavuconazol (Cresemba®) verfügt über lineare pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit, was im Vergleich zu Voriconazol eine zuverlässige Dosisbestimmung erlaubt.
5. Isavuconazol (Cresemba®) hat ein deutlich geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva welche über Cytochrom P450 3A4/5 verstoffwechselt werden, woraus ein geringes Risiko für Abstoßungsreaktionen oder Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten resultiert, einer wesentlichen Risikogruppe für die Ausprägung einer invasiven Aspergillose.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für

Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorüberlegungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die Jahresprävalenz gibt an, wie viele Patienten in einem Jahr insgesamt an invasiver Aspergillose erkrankt sind, wogegen die Inzidenz die Anzahl an Neuerkrankungen in einem Jahr wiedergibt. Da die Sterblichkeitsrate bei invasiven Pilzkrankungen, darunter auch die invasive Aspergillose, hoch ist [4] und es sich in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet um keine chronische Erkrankung handelt, kann im Regelfall davon ausgegangen werden, dass der Patient innerhalb eines Jahres entweder verstirbt oder von der invasiven Pilzkrankung geheilt wird. Folglich wird in diesem spezifischen Fall eine Jahresprävalenz der Inzidenz gleichgesetzt und im Weiteren von Prävalenz/Inzidenz gesprochen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass laut Anwendungsgebiet nur erwachsene Patienten, also Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, der Zielpopulation entsprechen.

Prävalenz/Inzidenz

Angaben aus der Literatur

Aufgrund der seltenen Form der invasiven Pilzinfektion gibt es keine aussagekräftige, zusammenfassende und aktuelle Literaturangabe zur Epidemiologie der invasiven Aspergillose. Daher wurde für die Bewertung der Prävalenzrate für die invasive Aspergillose eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde eine orientierende Recherche in PubMed mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

- (invasive aspergillosis) and (epidemiology or prevalence or incidence) – Suche begrenzt auf Title/Abstract

Die identifizierten Publikationen (s. Beschreibung der Informationsbeschaffung Abschnitt 3.2.6) wurden im ersten Schritt im Titel und Abstract nach Prävalenzraten für Deutschland und Europa durchsucht. Dabei wurde die Patientenpopulation hinsichtlich des Anwendungsgebietes von Isavuconazol (Cresemba®) berücksichtigt.

Im hier folgenden zweiten Schritt werden die im ersten Schritt als geeignet eingestuften Publikationen genauer auf ihre Eignung zur Herleitung der Prävalenz/Inzidenz geprüft.

Eingeschlossene Literaturangaben

Rodriguez-Tudela et al. haben alle veröffentlichten Publikationen zur Epidemiologie über Pilzinfektionen in Spanien betrachtet. Für invasive Aspergillose wurden 2,7 Fälle auf 100 000 Einwohner geschätzt [24].

Dorgan et al. haben systematisch veröffentlichte Publikationen zur Epidemiologie über Pilzinfektionen in Irland durchsucht und eine Inzidenz bzw. Prävalenz für Irland mit 7 Fälle auf 100 000 Einwohner für invasive Aspergillose geschätzt [25].

Bitar et al. betrachteten den anonymisierten Datensatz der nationalen Datenbank der Krankenhäuser aus Frankreich, die ca. 95% der Landeskrankenhäuser abdeckt, in einem Zeitraum von 2001 bis 2010. Es wurden insgesamt 35 8761 Krankenhausfälle mit invasiven Pilzinfektionen identifiziert, von denen 8 563 mit invasiver Aspergillose waren. Anhand der Analysen wurde für das Jahr 2010 eine Rate für invasiver Aspergillose von 1,8 Fälle auf 100 000 Einwohner in Frankreich geschätzt [21].

Perkhofer et al. führten eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie durch, um die Häufigkeit, Diagnostik, Epidemiologie und Klinik invasiver Schimmelpilzinfektionen (IMIs) zu bewerten und an das Nationwide Austrian Aspergillus Registry zu berichten. Es wurden 186 Fälle registriert und aus diesen auf insgesamt 2,36 Fälle pro 100 000 Einwohner geschlossen [26].

Mortensen et al. durchsuchten die PubMed-Datenbank nach Veröffentlichungen zur Epidemiologie von Pilzinfektionsraten mit aus Dänemark und rechneten die Inzidenzrate der invasiven Aspergillose auf die dänische Bevölkerung von 2013 hoch[27]. Wo keine Daten vorhanden waren wurden bestimmte Risikopopulationen und Pilzinfektionsraten geschätzt. Insgesamt wurden 294 Fälle mit invasiver Aspergillose identifiziert, sodass eine Inzidenzrate von 5,3 Fälle pro 100 000 Einwohner für Dänemark geschätzt wurde.

Chrdle et al. betrachteten alle Publikation zur Epidemiologie von Pilzinfektionen in der Tschechischen Republik [28]. Wo keine Daten vorhanden waren wurden bestimmte Risikopopulationen und Pilzinfektionsraten geschätzt. Insgesamt wurden 297 Fälle mit invasiver Aspergillose identifiziert, sodass eine Inzidenzrate von 2,8 Fälle pro 100 000 Einwohner für die tschechische Republik geschätzt wurde.

Klimko et al. betrachteten die Prävalenz der invasiven Aspergillose zu verschiedenen Risikogruppen (Stammzelltransplantierte, HIV/AIDS-Erkrankte) in Russland. In der russischen Föderation wurden 2011 insgesamt 3 238 Fälle mit invasiver Aspergillose registriert und auf 2,27 Fälle pro 100 000 Einwohner geschlossen [29].

Ausgeschlossene Literaturangaben

Mayr und Lass-Flörl berichten, dass insgesamt das Auftreten von invasiver Aspergillose je nach vorliegender Grunderkrankungen bis zu 7% in Europa erreichen kann [4]. Diese Aussage beruht auf einer retrospektiven Kohortenstudie von Pagano et al. [30], in der 11 802 Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung über einen Zeitraum von 4 Jahren in Italien betrachtet wurden. Allerdings konnten die Aussagen von Mayr und Lass-Flörl anhand der zitierten Quelle nicht nachvollzogen werden. Weiterhin wird nur die Inzidenz innerhalb und zwischen den verschiedenen hämatologischen Erkrankungen verglichen. Eine allgemeingültige und repräsentative Aussage für Gesamteuropa bzw. eine Übertragbarkeit auf

den deutschen Versorgungsraum kann aus dieser Publikation nicht getroffen werden. Deshalb wird die Publikation für die weitere Betrachtung der Epidemiologie ausgeschlossen.

Lortholary et al. haben ebenfalls eine prospektive (2005 – 2007) krankenhausbasierte multizentrische Studie mit Fällen von invasiver Aspergillose, unabhängig von der vorliegenden Grunderkrankungen, in 12 französischen akademischen Krankenhäusern umgesetzt. Bei 424 Fallpatienten betrug die mittlere Häufigkeit pro Krankenhaus 0,271 auf 10 000 Krankenhauseinweisungen (Bereich von 0,072 bis 0,910), ohne eine signifikante Veränderung der Häufigkeit und Saisonalität über die Zeit [31]. In den meisten Publikationen wird die Inzidenz auf die Bevölkerung je 100 000 Einwohner hochgerechnet, wogegen sich Lortholary et al. [31] auf Krankenhauseinweisungen beziehen. Um eine einheitliche Vergleichsgröße zwischen den identifizierten Quellen zu erhalten, wird die Publikation von Lortholary et al. für die Herleitung der Inzidenzrate der GKV-Patienten nicht herangezogen. Für Frankreich ist eine weitere Quelle von Bitar et al. [21] identifiziert worden, die in die Betrachtung der Epidemiologie einbezogen wird.

Warnock berichtet in einem Review über verschiedene Publikationen zu Analysen aus großen Datenbanken von Krankenhausesentlassung und Aufzeichnungen von Sterbefällen in den USA [32]. Für die invasive Aspergillose werden zum einen 8,4 Fälle auf 1 Millionen Einwohner geschätzt und zum anderen anhand der Publikation von Dasbach et al. [33] 38 Fälle auf 1 Million Krankenhauseinweisungen kalkuliert. Die Primärliteratur bezieht sich überwiegend auf Publikationen aus den 70ern bzw. 80ern Jahre und nur aus den USA. Die Daten sind weder direkt übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext noch entsprechen sie dem aktuellen Stand der Kenntnis. Daher wird die Publikation von Warnock et al. nicht zur Herleitung der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose herangezogen.

Tong et al. berichten über Krankenhausesentlastungsdaten von Patienten mit einer primären oder sekundären Diagnose Aspergillose. Diese Daten wurden aus dem Nationwide Inpatient Sample (NIS) von 2003 und der Datei zum Geschäftsjahr 2003 von Medicare Provider Analysis and Review (MEDPAR) entnommen. Es wurden die demografischen Patientendaten, Dauer des Aufenthalts, Krankenhauskosten, geschätzte Kosten und Erstattungsniveaus dargestellt. Das NIS enthält insgesamt mehr als 38 Millionen dokumentierte Krankenhausesentlassungen. Von diesen wurden 10 400 Fälle mit Aspergillose identifiziert, was für die USA zu einer Inzidenzrate von 36 pro 1 Million Fälle pro Jahr führt [34]. Medicare ist eine Krankenversicherung innerhalb des Gesundheitssystems der USA für alle Bürger ab einem Alter von 65 Jahren. Ergebnisse aus Untersuchungen innerhalb der Medicare-Population lassen sich schlecht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Angesichts des hohen Verzerrungsgrads hinsichtlich der Inzidenzraten wird diese Quelle nicht zur Herleitung der der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose für die GKV herangezogen.

Osmanov und Denning geben eine Inzidenzrate für invasive Aspergillose von 2,7 Fälle pro 100 000 Einwohnern in der Ukraine an [35]. Die Schätzung basiert u. a. auf staatliche Datenbanken zur Bekämpfung von HIV/AIDS und anderen sozial gefährlichen Krankheiten. Die Autoren diskutieren, dass die Angaben mit einer gewissen Unsicherheit, aufgrund von

mangelnden Berichterstattungen an die Behörden und fehlerhaften oder unvollständigen Diagnosefähigkeiten, behaftet sind. Angesichts des hohen Verzerrungsgrads hinsichtlich der Inzidenzraten wird diese Quelle nicht zur Herleitung der der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose für die GKV herangezogen.

Corzo-Leon et al. betrachteten für die Schätzung der Inzidenzrate für invasive Aspergillose in Mexiko potentielle Risikogruppen (HIV/AIDS, COPD, Tuberkulose und Stammzelltransplantierte) und rechneten sie auf die Bevölkerungszahlen von 2010 hoch [36]. Die Inzidenzraten schwanken sehr stark zwischen den einzelnen Risikogruppen. Für die invasive Aspergillose bei COPD-Patienten wurden 4,0 Fälle, bei Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten 0,017 Fälle und bei allogenen Stammzelltransplantierten 0,0036 Fälle pro 100 000 Einwohner geschätzt. Aufgrund der sehr eingeschränkten Betrachtung der Risikogruppe und die Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, werden die Daten nicht zur Herleitung der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose in der GKV herangezogen.

Zusätzlich wurde eine Überprüfung der bekannten Datenbanken für seltene Krankheiten auf den Webseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der Food and Drug Administration (FDA) und des National Institutes of Health (NIH) unternommen.

In der öffentlichen Zusammenfassung der Orphan Drug Designation der EMA für Cresemba[®] im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose [37] wird nach Angaben des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) eine Inzidenzrate von 2 pro 10 000 EU-Einwohner angegeben, was unterhalb der zulässigen Grenze für eine Orphan Drug Designation (5 Personen in 10 000) liegt. Bei der Gegenüberstellung der anderen Quellen fällt auf, dass diese eine Inzidenzrate von 20 auf 100 000 Einwohner ergeben würde, die stark von den Raten der anderen Quellen abweicht. Es wird von einer großen Überschätzung der Inzidenzrate ausgegangen, die nicht auf Deutschland übertragbar ist und deshalb nicht zur Herleitung der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose in der GKV herangezogen wird.

Aspergillose ist auf der Liste der seltenen Krankheiten von den NIH Offices of Rare Disease Research [38] aufgeführt. Zusätzlich ist Aspergillose auf der Nationalen Organisation für Seltene Krankheiten (NORD) (USA) aufgeführt [39]. Allerdings machen beide Organisationen keine epidemiologischen Angaben zur Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose. Auf der Homepage der FDA konnten keine neuen epidemiologischen Daten für die Erhebung der Prävalenz und Inzidenz der invasiven Aspergillose identifiziert werden.

Darüber hinaus hat Basilea auch nach weiteren öffentlichen Datenquellen bzw. Datenbanken gesucht, die einen Hinweis zur Epidemiologie geben könnten. Das Onlineportal orpha.net (www.orpha.net), dass von der EU-Kommission geführt wird und Angaben zu seltenen Erkrankungen veröffentlicht, nennt keine Zahlen für die Prävalenz oder Inzidenz der Aspergillose [40].

Fazit zu Angaben aus der Literatur

Die recherchierten Inzidenzraten aus der Literatur werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt und zur Vergleichbarkeit auf je 100 000 Einwohner angepasst.

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Inzidenzrate Aspergillose
Spanien	Rodriguez-Tudela et al. [24]	2,7 auf 100 000 Einwohner
Irland	Dorgan et al. [25]	7 auf 100 000 Einwohner
Frankreich	Bitar et al. [21]	1,8 auf 100 000 Einwohner
Österreich	Perkhofer et al. [26]	2,36 auf 100 000 Einwohner
Tschechien	Chrdle et al. [28]	2,8 auf 100 000 Einwohner
Russland	Klimko et al. [29]	2,27 auf 100 000 Einwohner

Die zusammenfassende Darstellung der berücksichtigten Inzidenzraten in Tabelle 3-2 zeigt eine Untergrenze von 1,8 Fällen pro 100 000 Einwohner [26] und eine Obergrenze von 7 Fällen pro 100 000 Einwohner [25]. Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die deutsche Bevölkerung (80 767 000 Einwohner [41]), so erhält man von 1 453 – 5 653 Patienten mit Aspergillose für Deutschland. Berechnet man die Anzahl der Patienten für die GKV (70 290 000 Versicherte [42]), so ergibt sich eine Spanne von **1 265 – 4 920** GKV-Patienten.

Angesichts der sehr wenigen bzw. heterogenen Angaben aus der Literatur hinsichtlich der vorliegenden Grunderkrankung und Diagnose als auch der eingeschränkten Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext, wurden von Basilea weitere Recherchen bzw. Analysen, spezifisch für den deutschen Versorgungsraum, unternommen.

Krankenkassenroutinedaten

Vorüberlegungen zu den Krankenkassenroutinedaten

Basilea hat eine indikationsspezifische Anfrage an die Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) gestellt, um anhand einer Krankenkassendatenanalyse eine Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der invasiven Aspergillose für GKV-Versicherte vorzunehmen und ein möglichst realistisches Bild des Versorgungskontextes in Deutschland zu erhalten [43].

In der Regel findet die Erstbehandlung einer invasiven Pilzerkrankung im stationären Bereich des Krankenhauses statt. Zum einen weil eine invasive Pilzerkrankung eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einem drastischen Verlauf und einer hoher Sterblichkeit ist und zum anderen überwiegend immunsupprimierte Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen betroffen sind, die bereits im stationären Bereich behandelt werden. Daher ist es für die Erhebung der Inzidenzrate angebracht die Diagnose- und Verordnungsdaten der Krankenhäuser als Indikator heranzuziehen, wenn möglich erweitert um stationäre Nebendiagnosen und stationäre Medikamentengaben.

Für die Diagnose der invasiven Aspergillose stehen dem Arzt laut ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification) die Kodierung B44.- Aspergillose zur Verfügung [44].

B44.- Aspergillose

Inkl.: Aspergillom

B44.0 Invasive Aspergillose der Lunge

B44.1 Sonstige Aspergillose der Lunge

B44.2 Aspergillose der Tonsillen

B44.7 Disseminierte Aspergillose

Inkl.: Generalisierte Aspergillose

B44.8 Sonstige Formen der Aspergillose

B44.9 Aspergillose, nicht näher bezeichnet

Die Diagnosegruppe B44.- Aspergillose enthält streng genommen nicht nur die invasive Aspergillose, sondern auch Aspergillome, und grenzt diese nicht eindeutig von der invasiven Aspergillose ab. Lediglich die „Invasive Aspergillose der Lunge“ (B44.0) und „Disseminierte Aspergillose“ (B44.7) sind eindeutig der invasiven Aspergillose zuzuordnen.

Stützt man sich bei der Bestimmung der Zielpopulation auf die ICD B44.- Aspergillose, so ist die Schätzung mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Ungeachtet dessen wird anhand der ICD B44.- Aspergillose die Herleitung der Inzidenz/Prävalenz für die invasive Aspergillose vorgenommen, da keine spezifische Diagnoseabgrenzung zur Verfügung steht.

Auswertung der Krankenkassenroutinedaten

Die Analyse von GFL basiert auf einer Datenbank mit Krankenkassenroutinedaten. Die Datenbasis beruht auf dem Zeitraum 2009 – 2013 und auf durchschnittlich 1,5 Millionen erwachsenen Versicherten pro Jahr, die durchgängig 1 Jahr vollversichert in der GKV bzw. verstorben waren. Für diese liegen Versichertenstammdaten mit zeitbezogenen stationären Haupt- und Nebendiagnosen (ICD) und Zusatzentgelten (ZE) im Krankenhaus vor. Dieser Datensatz ermöglicht es die stationäre Diagnose in Kombination mit verabreichten Arzneimitteln im stationären Bereich zu betrachten, da für die zugelassenen Antimykotika zur Behandlung der invasiven Aspergillose die ZE verfügbar sind.

Der Datensatz wird für die Auswertung als hinreichend groß und ausreichend repräsentativ für die GKV angesehen, da dieser rund 2% aller GKV-Versicherten erfasst und sowohl deren Alter- als auch Geschlechterverteilung wiedergibt [43]. Aufgrund des kontinuierlichen Anstiegs der Krankenhausfälle über die letzten 5 Jahre (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-5) werden die letzten aktuellen verfügbaren Krankenkassenroutinedaten von 2013 verwendet.

Im Jahr 2013 waren in diesem Datensatz 1 170 339 Millionen Erwachsene (≥ 18 Jahre) durchgängig vollversichert in der GKV.

Tabelle 3-3: Analyse der Krankenkassenroutinedaten: erwachsene Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose Aspergillose (B44.-) für die Jahre 2009 - 2013 [43]

Berichtsjahr	GKV-Versicherte			GKV-Versicherte im Datensatz ≥ 18 Jahre	GKV-Patienten mit der ICD-10 B44.- ND oder HD (pro 100 000 GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre im Datensatz)	Hochrechnung auf GKV
	gesamt	< 18 Jahre ^a	≥ 18 Jahre			
2009	70012000	11746601	58265399	1850961	113 (6,1)	3557
2010	69803000	11585674	58217326	1768213	96 (5,4)	3161
2011	69637000	11458684	58178316	1736633	87 (5,0)	2915
2012	69704000	11422049	58281951	1187401	93 (7,8)	4565
2013	69861000	11709284	58151716	1170339	94 (8,0)	4671

^a: Ermittelt anhand der GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2013 (Stand: 10.02.2015) (<http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen.html>)
 HD: Hauptdiagnose
 ND: Nebendiagnose

Im ersten Schritt wurden aus der Analyse der Krankenkassenroutinedaten Patienten mit einer Haupt- (HD) oder Nebendiagnose (ND) Aspergillose (B44.-) für das Jahr 2013 betrachtet. Aus einer Grundmenge von 1 170 339 Patienten für das Jahr 2013 wurden im stationären Bereich 94 Patienten (= 14 HD + 80 ND) mit einer Haupt- oder Nebendiagnose für Aspergillose (B44.-) identifiziert.

Die Auswertung der Krankenkassenroutinedaten beinhaltet erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Angesichts dessen und weil Isavuconazol (Cresemba[®]) nur für Erwachsene zugelassen ist, darf die Hochrechnung auch nur auf GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre durchgeführt werden. Hierzu wurde anhand der Datenerhebung für den Risikostrukturausgleich für alle Berichtsjahre die GKV-Versichertenzahl für Versicherte < 18 Jahre berechnet (Bsp. 2013: 11 709 284 GKV-Versicherte) [45].

Für das Berichtsjahr 2013 ergeben sich 58 151 716 erwachsene GKV-Versicherte (69 861 000 – 11 709 284 GKV-Versicherte). Überträgt man die 94 Patienten aus der Analyse der Krankenkassenroutinedaten auf die GKV-Population ≥ 18 Jahre (58 151 716 GKV-Versicherte), so ergibt sich eine Patientenzahl von **4 671** GKV-Versicherten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose für Aspergillose (B44.-).

Fazit zur Auswertung der Krankenkassenroutinedaten

Die Auswertung der Krankenkassenroutinedaten gibt aufgrund der festgelegten Auswahlkriterien (stationäre Haupt- und Nebendiagnosen) und der Verfügbarkeit der erhobenen Patientendaten nur einen Hinweis auf die Prävalenz/Inzidenz. Zum einen ist davon auszugehen, dass die Zahl der stationären Patienten mit invasiver Aspergillose deutlich niedriger sein kann als aus der Auswertung der Haupt- und Nebendiagnosen zur Aspergillose (B44.-) abzulesen ist, da der ICD-Code nicht spezifisch auf das Krankheitsbild invasive Aspergillose fokussiert, sondern auch andere Erkrankungsformen beinhaltet. Zum anderen könnte die Zahl der Patienten mit invasiver Aspergillose auch höher sein, da aufgrund der hohen Unsicherheit bei der Diagnose der Pilzspezies zu erwarten ist, dass es nicht diagnostizierte oder falsch diagnostizierte Patienten in der GKV gibt.

Insgesamt sind die Zahlen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Prävalenz/Inzidenz für die GKV

Zusammenfassend können nur Prävalenz- bzw. Inzidenzraten mit einer sehr großen Spanne für Deutschland bestimmt werden.

Tabelle 3-4: Tabellarische Darstellung der Prävalenz-/Inzidenzraten für Deutschland hochgerechnet

Quelle	Prävalenz-/Inzidenz invasive Aspergillose
Literatur	1 265 – 4 920 GKV-Patienten ^a
Gesundheitsforen Leipzig (GFL) Haupt- oder Nebendiagnose B44.-	4 671 GKV-Patienten (nur Erwachsene ≥ 18 Jahre) ^b
Prävalenz/Inzidenz	1 265 – 4 920 GKV-Patienten ^a
^a Hochgerechnet auf 70 290 000 GKV-Versicherte (Quelle: BMG – Kennzahlen und Faustformeln, Versicherte Mitglieder (und Angehörige) 2015 (Stand Juni 2015))	
^b Hochgerechnet auf 58 151 716 erwachsene GKV-Versicherte (69 861 000 – 11 709 284 GKV-Versicherte) ²	

Die untere und obere Grenze der Prävalenz/Inzidenz für invasive Aspergillose werden durch die Angaben aus der Literatur definiert und liegen bei 1 265 – 4 920 Patienten. Die 4 671 GKV-Patienten aus der Auswertung der Krankenkassenroutinedaten (GFL) für Patienten im stationären Bereich mit einer Haupt- oder Nebendiagnose für B44.- Aspergillose liegen innerhalb der identifizierten Spanne aus der Literatur.

Zusammenfassend wurde hier gezeigt, dass sowohl die Angaben aus der Literatur als auch aus den öffentlichen Quellen oder Auswertungen der Krankenkassenroutinedaten aufgrund der unklaren Diagnosestellung mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Ungeachtet dessen

² Streng genommen müsste man die Zahl von 2015 nehmen, allerdings liegen diese Daten aus dem Risikostrukturausgleich noch nicht vor. Zur Abschätzung der erwachsenen GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre sind diese Berechnungen ausreichend. Eine Ungenauigkeit fällt bei der Betrachtung der Spanne für die Zielpopulation in der GKV nicht ins Gewicht.

wurde hier ein bestmöglicher Anhaltspunkt zur Schätzung der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose für Deutschland hergeleitet.

Weitere Betrachtungen: Krankenhausfälle in Deutschland

Vorüberlegungen zu den Krankenhausfällen

Angesichts des lebensbedrohlichen Verlaufs der Aspergillose wird in der Regel die Erstbehandlung der invasiven Aspergillose im stationären Bereich vorgenommen. Zur Absicherung der Prävalenz- bzw. Inzidenzraten für den deutschen Versorgungsraum ist es angebracht die Krankenhausfallstatistik für Deutschland als Indikator heranzuziehen.

Angaben aus der Krankenhausstatistik

Die aktuellste Krankenhausstatistik wird aus der Fachserie 12 Reihe 6.2.1 des statistischen Bundesamtes [46] entnommen. Sie bezieht sich auf die Meldungen zur Diagnosestatistik, die alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären Patienten enthält. Die Krankenhausfallstatistik erfasst nur Hauptdiagnosen bei Entlassungen (inkl. Versterben) aus dem Krankenhaus. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) greift auf die Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes zu und gibt für die Jahre 2000 – 2013 insgesamt 510 – 1 808 Krankenhausfälle mit der ICD-10-Kodierung B44.- Aspergillose an (s. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Diagnosedaten der Krankenhäuser für Aspergillose ab 2000 [47]

ICD-10	Jahr					
	2000	2009	2010	2011	2012	2013
B44.- Aspergillose Inkl.: Aspergillom	510	1 372	1 478	1 595	1 677	1 808

Aufgrund des kontinuierlichen jährlichen Anstiegs der Krankenhausfälle mit Aspergillose werden nur die letzten aktuellen Angaben von 2013 mit 1 808 Krankenhausfällen betrachtet.

Die Krankenhausfallstatistik erfasst nur Hauptdiagnosen bei Entlassungen (inkl. Versterben) aus dem Krankenhaus. Bei der Erhebung der Daten werden die versicherten Patienten nicht zwischen privater und gesetzlicher Krankenversicherung unterschieden. Außerdem werden Krankenhauspatienten mit einer Nebendiagnose Aspergillose nicht erfasst, was sehr wahrscheinlich zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führt, denn invasive Pilzinfektionen entstehen aufgrund einer schwerwiegenden Grunderkrankung und/oder in Folge einer Immunsuppression. Daher ist davon auszugehen, dass die Aspergillose in der Regel im Krankenhaus als Nebendiagnose gestellt wird. Insgesamt ist die Zahl der Fälle mit einer Diagnose B44.- Aspergillose im Krankenhaus mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, weil durch die fehlenden Nebendiagnosen nicht alle Patienten in dem Anwendungsgebiet eingeschlossen werden. Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Aspergillome unter den ICD-10-Kodierungen B44.- erfasst wurden, die dem Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba®) nicht entsprechen.

Fazit zu Krankenhausfällen in Deutschland

Das Ergebnis der Recherche zeigt, dass die Krankenhausstatistik angesichts der stationären Krankenhausfälle mit der Hauptdiagnose B44,- Aspergillose nur bedingt die Prävalenz/Inzidenz für die invasive Aspergillose wiedergeben kann.

Die Zahl der Krankenhausfälle in Deutschland liegt innerhalb der aus der Literatur erhobenen Spanne und bestätigt in Verbindung mit der Auswertung der Krankenkassenroutinedaten die Übertragbarkeit der Inzidenzrate aus der Literatur auf die GKV.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Änderung der Prävalenz/Inzidenz

Da die Prävalenz im betrachteten Therapiegebiet invasive Aspergillose wie oben beschrieben der Inzidenz gleichgesetzt werden kann, wird hier die Änderung beider zusammengefasst und diskutiert. Dabei wurden die ermittelten Patientenzahlen aus der GKV (1 265 – 4 920 GKV-Patienten) umgerechnet auf eine Prävalenz/Inzidenz-Rate von 1,8 – 7,0 auf je 100 000 GKV-Versicherte.

Streng genommen ist genauer zu diskutieren unter welchen Voraussetzungen die Literaturdaten, die aus verschiedenen Jahren erhoben wurden, und die Ergebnisse aus der Kassendatenanalyse von 2013 auf das Jahr 2015 zu übertragen sind. Davon wird hier abgesehen, weil die Schätzungen mit einer großen Unsicherheit behaftet sind und die Prävalenz/Inzidenz mit einer sehr großen Spanne angegeben ist.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
Prävalenz/Inzidenz	1,8 – 7,0 auf 100 000	1,9 – 7,6 auf 100 000	2,1 – 8,2 auf 100 000	2,3 – 8,9 auf 100 000	2,5 – 9,6 auf 100 000
GKV-Patienten³	1 265 – 4 920	1 336 – 5 342	1 476 – 5 764	1 617 – 6 256	1 757 – 6 748

Bitar et al. hat für Frankreich in einer Zeitspanne von 2001 – 2010 einen jährlichen Anstieg der Inzidenz für invasive Pilzinfektionen, darunter auch für die invasive Aspergillose, um ca. 7 – 8% beobachtet [21]. Zusätzlich wurde anhand der Krankenhausfälle für die Diagnose B44,- Aspergillose (s. Tabelle 3-5) für den Zeitraum 2009 – 2013 ebenfalls ein jährlicher

³ Unter der Annahme, dass die Anzahl der GKV-Versicherten konstant bleibt.

Anstieg von 7 – 8% beobachtet, sodass über die nächsten 5 Jahre ebenfalls eine Zunahme von 8% für die Prävalenz/Inzidenz angenommen wird.

Somit steigt die Rate in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich von 1,8 – 7,0 Fälle auf 2,5 – 9,6 Fälle je 100 000 GKV-Versicherte in Deutschland an. Bei gleichbleibender Zahl an GKV-Versicherten hieße das, dass die Zahl der GKV-Patienten von 1 265 – 4 920 im Jahr 2015 auf 1 757 – 6 748 im Jahr 2019 ansteigt. Ungeachtet dessen bleibt die invasive Aspergillose eine seltene Erkrankung und befindet sich auch weiterhin unterhalb der Grenze zum Orphan-Drug-Status der EMA (5 auf 10 000 EU-Einwohner).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

In der nachfolgenden Tabelle wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zusammengefasst, für die eine Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) in Frage kommt. Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten ist aus den vorherigen Abschnitt 3.2.3 zu entnehmen.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cresemba®	1 265 – 4 920

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz/Inzidenz der invasiven Aspergillose wurde wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Es ergibt sich eine Spanne von 1 265 – 4 920 Patienten mit der Diagnose invasive Aspergillose. Diese Patienten sind grundsätzlich alle behandlungsbedürftig. Nach Abschnitt 3.2.1 umfasst die Zielpopulation von Cresemba[®] erwachsene Patienten, die eine invasive Aspergillose haben.

Angaben zur Unsicherheit in der Datenlage und zu eventuellen Über- und Unterschätzungen können ebenfalls aus dem Abschnitt 3.2.3 entnommen werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cresemba [®]	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	beträchtlich	1 265 – 4 920

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet und ist der Fachinformation entnommen [8]. Der Zusatznutzen besteht für alle Patienten der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und der Ursachen der Erkrankungen erfolgt anhand medizinischer Fachbücher [1, 5], des nationalen Referenzzentrums für invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) [7] und weiteren Publikationen zur Epidemiologie [4, 20, 21, 24-36].

Die Zielpopulation für die Anwendung von Cresemba[®] wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation [8] und der Niederschrift zum Beratungsgespräch charakterisiert [48].

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde. Zum einen wurde eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt (20. Oktober 2015). Es wurden die Suchbegriffe „(invasive aspergillosis) and epidemiology“ miteinander verknüpft und 764 Publikationen identifiziert. Relevante Publikationen zur Inzidenz der invasiven Aspergillose wurden dargestellt und in Abschnitt 3.2.3 diskutiert. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Epidemiologie in Abstract und/oder Titel. Zum anderen wurde speziell für den deutschen Versorgungskontext eine Analyse bei Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) angefragt und eine detaillierte Auswertung einer Stichprobe von Krankenkassenroutinedaten vorgenommen [43]. Weiterhin wurden öffentliche Quellen, wie z. B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, herangezogen.

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden die als relevant identifizierten Publikationen verwendet. Zusätzlich wurde für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die vom G-BA vorgegebene Quelle [42] berücksichtigt.

Für die Herleitung des therapeutischen Bedarfs wurden die relevanten Fachinformationen [13, 15-18, 23] hinzugezogen. Zusätzlich wurde auf relevante Publikationen [1, 9-12, 22] Bezug genommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lass-Flörl C (2015): Systematische Pilzinfektionen - Aktuelle Aspekte zur Prophylaxe und Therapie. Bremen (London, Boston): UNI-MED Verlag AG.
2. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. (2001): The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 33(11):1824-33.
3. Pschyrembel (2012): *Klinisches Wörterbuch 2013*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH.
4. Mayr A, Lass-Flörl C (2011): Epidemiology and antifungal resistance in invasive Aspergillosis according to primary disease: review of the literature. *European journal of medical research*; 16(4):153-7.
5. Tietz HJ, Nenoff P, Ullmann AJ (2005): *Organmykosen auf einen Blick: Diagnostik und Therapie lebensbedrohlicher Pilzinfektionen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. (2008): Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 46:1813-21.
7. NRZMyk (2014): Invasive Aspergillose. [Zugriff: 29.07.2015]. URL: <http://www.nrz-myk.de/invasive-aspergillose.html>.
8. Basilea Medical Ltd (2015): Isavuconazol (Cresemba®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
9. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2010): [Requirements for hygiene in the medical care of immunocompromised patients. Recommendations from the Committee for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute (RKI)]. (Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI)). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*; 53(4):357-88.
10. Perusquia-Ortiz AM, Vazquez-Gonzalez D, Bonifaz A (2012): Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohiphomycosis and hyalohyphomycosis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*; 10(9):611-21; quiz 21-2.
11. Skiada A, Petrikos G (2009): Cutaneous zygomycosis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 15 Suppl 5:41-5.
12. Waness A, Dawsari GA, Al Jahdali H (2009): The rise of an opportunistic infection called "Invasive Zygomycosis". *Journal of global infectious diseases*; 1(2):131-8.

13. Janssen-Cilag GmbH (1994): Sempera® Kapseln, 100mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2011 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. 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>.
15. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2005): Amphotericin B, 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. 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>.
17. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Vfend® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Kontoyiannis DP, Lewis RE (2011): How I treat mucormycosis. *Blood*; 118:1216-24.
20. 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.
21. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. (2014): Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerging infectious diseases*; 20(7):1149-55.
22. Amigues I, Cohen N, Chung D, Seo SK, Plescia C, Jakubowski A, et al. (2010): Hepatic safety of voriconazole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*; 16(1):46-52.
23. Pfizer Ltd (2001): Rapamune® 0,5mg, 1mg, 2mg überzogene Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Rodriguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A, Gago S, Cuenca-Estrella M, Leon C, Miro JM, et al. (2015): Burden of serious fungal infections in Spain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 21(2):183-9.
25. Dorgan E, Denning DW, McMullan R (2015): Burden of fungal disease in Ireland. *Journal of medical microbiology*; 64(Pt 4):423-6.
26. Perkhof S, Lass-Florl C, Hell M, Russ G, Krause R, Honigl M, et al. (2010): The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *International journal of antimicrobial agents*; 36(6):531-6.
27. Mortensen KL, Denning DW, Arendrup MC (2015): The burden of fungal disease in Denmark. *Mycoses*; 58 Suppl 5:15-21.
28. Chrdle A, Mallatova N, Vasakova M, Haber J, Denning DW (2015): Burden of serious fungal infections in the Czech Republic. *Mycoses*; 58 Suppl 5:6-14.

29. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E, et al. (2015): The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*; 58 Suppl 5:58-62.
30. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. (2006): The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*; 91(8):1068-75.
31. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. (2011): Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 17(12):1882-9.
32. Warnock DW (2007): Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai zasshi = Japanese journal of medical mycology*; 48(1):1-12.
33. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM (2000): Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 31(6):1524-8.
34. Tong KB, Lau CJ, Murtagh K, Layton AJ, Seifeldin R (2009): The economic impact of aspergillosis: analysis of hospital expenditures across patient subgroups. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*; 13(1):24-36.
35. Osmanov A, Denning DW (2015): Burden of serious fungal infections in Ukraine. *Mycoses*; 58 Suppl 5:94-100.
36. Corzo-Leon DE, Armstrong-James D, Denning DW (2015): Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*; 58 Suppl 5:34-44.
37. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. [Zugriff: 07.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169890.pdf.
38. NIH Office of Rare Diseases Research (2013): Aspergillosis. [Zugriff: 04.08.2015]. URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/5856/aspergillosis/resources/1>.
39. National Organization of Rare Disease (NORD) (2013): Aspergillosis. [Zugriff: 04.08.2015]. URL: <http://rarediseases.org/rare-diseases/aspergillosis/>.
40. orpha.net (2015): Aspergillosis. [Zugriff: 14.07.2015]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=719&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=aspergillos-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Aspergillosis&title=Aspergillosis&search=Disease_Search_Simple.
41. Statistisches Bundesamt (2015): Bevölkerungsstand 2013. [Zugriff: 16.07.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev03.html.
42. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -. [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistik/en/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
43. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (2015): Invasive Mykosen - Recherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Isavuconazol.

44. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information - DIMDI (2014): ICD-10-GM Version 2015 - Systematisches Verzeichnis. [Zugriff: 20.08.2015]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2015/systematik/>.
45. Bundesversicherungsamt (2015): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2013 (Stand: 10.02.2015). [Zugriff: 26.08.2015]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen.html>.
46. Statistisches Bundesamt (2013): Gesundheit - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621137004.pdf?__blob=publicationFile.
47. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013): Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort (ICD10-4-Steller, ab 2000) [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-043/044 - Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose/der Mukormykose.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 0 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtungen

Abschnitt 0 stellt die Kosten von Isavuconazol (Cresemba[®]) dar. Da es sich bei Isavuconazol (Cresemba[®]) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, sind nach Verfahrensordnung des G-BA keine weiteren Kosten darzustellen. Aus Transparenzgründen berichtet Basilea ergänzend die Kosten der vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend[®]) und liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]).

In der vorliegenden Kostendarstellung werden folgende *Grundannahmen* getroffen:

Die tatsächliche Behandlungsdauer ist sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba[®]) als auch für die vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend[®]) und des liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]) patientenindividuell unterschiedlich.

Gemäß der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) ist die Behandlungsdauer in Abhängigkeit zum jeweiligen klinischen Ansprechen des Patienten zu wählen. Eine Langzeitbehandlung über 6 Monate hinaus bedarf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung des behandelnden Arztes [1]. Eine Behandlungsdauer über 6 Monate hinaus ist somit im engeren Sinn nicht ausgeschlossen.

Ähnlich verhält es sich in Bezug auf die Behandlungsdauer der vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend[®]) und liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]). Laut Fachinformation von Voriconazol sollte die Behandlungsdauer „so kurz wie möglich sein“ [1-3]. Eine Behandlung über 180 Tage (6 Monate) hinaus, bedarf ebenfalls einer „sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung“ [1-3]. Auch hier ist die Behandlung über 6 Monate hinaus nicht explizit ausgeschlossen. Laut Fachinformation des liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]) gilt: Die Dosierung „muss den individuellen Anforderungen des Patienten angepasst werden“ [4]. Patienten erhalten „normalerweise eine Gesamtdosis [...] über 3 bis 4 Wochen verteilt“ [4]. Eine Behandlungsdauer über 3 bis 4 Wochen hinaus wird nicht explizit ausgeschlossen. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht angegeben [4].

Unter Beachtung der Modulvorlage des Gemeinsamen Bundesausschusses ist „die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht“. Ansonsten ist „die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. die maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr“ anzugeben (vgl. Abschnitt 3.1.1).

Da die Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba[®]), Voriconazol (Vfend[®]) und des liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]) keine maximale Behandlungsdauer benennen und somit nicht auszuschließen ist, dass Patienten im Einzelfall auch über 6 Monate hinaus behandelt werden, wird im Weiteren die Behandlungsdauer grundsätzlich für ein Jahr angegeben [1-4]. Insbesondere bei der intravenösen Darreichungsform von Voriconazol (Vfend[®]) ist jedoch besondere Vorsicht geboten, da die Behandlungsdauer hier laut Fachinformation „6 Monate nicht überschreiten darf“ [3]. Im Rahmen der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung und vor dem Hintergrund einer besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Therapieoptionen wird auch in diesem Fall eine Behandlung von einem Jahr angenommen.

Anders als bei chronisch verlaufenden Erkrankungen stellt die Behandlung der invasiven Aspergillose keine Dauertherapie, sondern eine zeitlich begrenzte Therapie dar. Aus diesem Grund ist Verwurf am Ende der Therapie zu berücksichtigen.

Grundsätzlich werden die Erhaltungsdosierungen sowie eventuell notwendige Dosisanpassungen dargestellt. Anfangsdosierungen, die lediglich in den ersten 24 bzw. 48 Stunden der Therapie notwendig sind, werden hier nicht betrachtet.

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit des Körpergewichts wird stets das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten in Höhe von 76,3 kg laut Mikrozensus 2013 berücksichtigt [5]. Auch dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und schließt nicht aus, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann. Relevant ist dies bei der intravenösen Darreichungsform von Voriconazol (Vfend[®]) und des liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]), nicht jedoch bei Isavuconazol (Cresemba[®]), da die Behandlung hier gewichtsunabhängig erfolgt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	1x täglich 2 Hartkapseln (kontinuierlich)	365	1
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	1x täglich 1 Durchstechflasche (kontinuierlich)	365	1
Vergleichbare Therapiealternativen				
Voriconazol (Vfend®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	2x täglich 1– 3 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
Voriconazol (Vfend®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	2x täglich 2 Durchstechflaschen (kontinuierlich)	365	1
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	1x täglich 2-5 Durchstechflaschen (kontinuierlich)	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Isavuconazol (Cresemba®)

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurde der aktuellen Fachinformation entnommen. Bei der oralen Anwendung sind initial alle 8 Stunden 2 Hartkapseln in den ersten 48 Stunden (6 Hartkapseln insgesamt) notwendig. 12 bis 24 Stunden nach der initialen Dosis erhält der Patient kontinuierlich 1x täglich 2 Hartkapseln. Der Behandlungsmodus ist mit 1x täglich anzugeben [1].

Für die Behandlung mit der intravenösen Darreichungsform schreibt die Fachinformation nach einer initialen Phase (1 Durchstechflasche alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden) die 1x tägliche Gabe einer Durchstechflasche vor [1]. Der Behandlungsmodus ist identisch zur oralen Darreichungsform 1x täglich (Details siehe Abschnitt 3.3.2).

Wie bereits im Rahmen der Vorbetrachtungen beschrieben, wird aus formalen Gründen eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, da die Fachinformation nicht explizit eine maximale Behandlungsdauer vorschreibt. Zwar bedarf die Behandlung über 6 Monate hinaus einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung des Arztes, ist aber grundsätzlich nicht auszuschließen [1]. Die Behandlungsdauer je Behandlung bzw. Verabreichung beträgt 1 Tag.

Vergleichbare Therapiealternative: Voriconazol (Vfend®)

Für die Kostenberechnung wird ein durchschnittliches Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten in Höhe von 76,3 kg zugrunde gelegt [5].

Gemäß der Fachinformation zu Vfend® in der oralen Darreichungsform erhalten Patienten ab einem Körpergewicht in Höhe von 40 kg als Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden) kontinuierlich 2x täglich eine Filmtablette à 200 mg. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Erhaltungsdosis auf 2x täglich 300 mg erhöht werden [2]. In beiden Fällen ist der Behandlungsmodus mit 2x täglich anzugeben. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt 1 Tag (Details siehe Abschnitt 3.3.2).

Bei der intravenösen Darreichungsform schreibt die Fachinformation die 2x tägliche Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht vor [3]. Die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen ergibt sich somit in Abhängigkeit zum Körpergewicht (vgl. Abschnitt 3.3.2). Sollte der Patient eine intravenöse Behandlung mit der vorgegebenen Erhaltungsdosis von 4 mg/kg Körpergewicht nicht vertragen, muss die Dosis auf 3 mg/kg Körpergewicht reduziert werden [3]. Der Behandlungsmodus beträgt stets 2x täglich. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt 1 Tag.

Die Behandlungsdauer von Voriconazol (Vfend®) sollte laut Fachinformation „so kurz wie möglich sein“. Eine Behandlung über 180 Tage hinaus, erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung. Bei der intravenösen Darreichung „darf die Therapie 6 Monate nicht überschreiten“ [3]. Wie unter den Vorbetrachtungen beschrieben, werden die Kosten zur Standardisierung und besseren Vergleichbarkeit bezogen auf ein Jahr betrachtet.

Vergleichbare Therapiealternative: liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

Die Fachinformation zum in Liposomen verkapselten Amphotericin B (AmBisome®) sieht zur Behandlung von Mykosen „üblicherweise eine Tagesdosis von 1 mg Amphotericin B als AmBisome® pro kg Körpergewicht“ [4] vor. Anschließend wird die Dosis schrittweise bis auf 3 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Zudem gibt die Fachinformation eine sich „normalerweise“ ergebende Gesamtdosis von 1 bis 3 g Amphoterin B als AmBisome® über 3 bis 4 Wochen an [4]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt anhand der in der Fachinformation zu AmBisome® angegebenen minimalen (=1 mg) und maximalen Tagesdosis (= 3 mg). Der Behandlungsmodus ist mit 1x täglich anzugeben.

Da aus der Fachinformation nicht explizit eine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, werden die entstehenden Kosten bezogen auf ein Jahr betrachtet (vgl. Vorbetrachtungen).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	1x täglich 2 Hartkapseln (kontinuierlich)	365
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	1x täglich 1 Durchstechflasche (kontinuierlich)	365
Vergleichbare Therapiealternativen			
Voriconazol (Vfend®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	2x täglich 1– 3 Filmtabletten (kontinuierlich)	365
Voriconazol (Vfend®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	2x täglich 2 Durchstechflaschen (kontinuierlich)	365
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	1x täglich 2-5 Durchstech- flaschen (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Jahr beträgt rechnerisch sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®) als auch bei den vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend®) und liposomales Amphotericin B (AmBisome®) 365. Demgegenüber beträgt die Behandlungsdauer je Behandlung bei allen 5 dargestellten Therapieoptionen 1 Tag. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	365	2x 100 mg (2x 1 Hartkapsel)	73.000 mg (730 Hartkapseln)
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	365	1x 200 mg (1x 1 Durchstechflasche)	73.000 mg (365 Durchstechflaschen)
Vergleichbare Therapiealternativen				
Voriconazol (Vfend®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	365	2x 200 mg – 2x 300 mg (2x 1-3 Filmtabletten) ⁴	146.000 mg (730 Filmtabletten) - 219.000 mg (2.190 Filmtabletten)
Voriconazol (Vfend®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	365	2x 200 mg x2 (2x 2 Durchstechflaschen) ⁴	292.000 mg (1.460 Durchstechflaschen)
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	365	2x 50 mg - 5x 50 mg	36.500 mg (730 Durchstechflaschen) - 91.250 mg (1.825 Durchstechflaschen)

⁴ Die Angaben stellen den Verbrauch pro Tag dar. Konkret handelt es sich um eine 2x tägliche Gabe.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Isavuconazol (Cresemba®)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Isavuconazol (Cresemba®) wurde der aktuellen Fachinformation entnommen. Für die orale Darreichungsform sieht diese eine Anfangsdosis von 2 Hartkapseln alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden vor [1]. Da die Anfangsdosis lediglich in den ersten 48 Stunden relevant ist, wird sie bei der Betrachtung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung nicht betrachtet.

Demgegenüber ist im Rahmen der Erhaltungsdosis die 1x tägliche Gabe von 200 mg Isavuconazol in Form von 2 Hartkapseln à 100 mg vorgegeben [1]. Zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauches wird lediglich die Erhaltungsdosis betrachtet. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 73.000 mg (= 2x 100 mg x 365 Tage). Dies entspricht insgesamt 730 Hartkapseln (= 2x 365 Tage) pro Jahr.

Bei der intravenösen Darreichungsform schreibt die Fachinformation eine Anfangsdosis von einer Durchstechflasche alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden vor (6 Durchstechflaschen insgesamt). Für die vorliegende Kostenberechnung wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt. Demnach erhalten Patienten 1x täglich 1 Durchstechflasche à 200 mg Isavuconazol [1]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 73.000 mg (= 1x 200 mg x 365 Tage) und 365 Durchstechflaschen (= 1x 365 Tage) pro Jahr.

Vergleichbare Therapiealternative: Voriconazol (Vfend®)

Patienten, die mit Voriconazol (Vfend®) in der oralen Darreichungsform behandelt werden und ein Gewicht ab 40 kg aufweisen, erhalten laut Fachinformation eine Anfangsdosis von 400 mg alle 12 Stunden [2, 3]. Da diese Dosierung nur in den ersten 24 Stunden relevant ist, wird sie im Rahmen der Kostenbetrachtung bezogen auf 1 Jahr nicht berücksichtigt.

Die Erhaltungsdosis beträgt bei oraler Verabreichung 2x täglich 200 mg [2, 3]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 146.000 mg (= 2x 200 mg x 365 Tage) und 730 Hartkapseln (= 2x 365 Tage) pro Jahr.

Bei unzureichendem Ansprechen des Patienten auf die Therapie kann die Erhaltungsdosis bei oraler Anwendung auf 2x täglich 300 mg erhöht werden. Somit ergibt sich bezüglich des Jahresdurchschnittsverbrauches eine obere Spanne in Höhe von 219.000 mg (= 2x 300 mg x 365 Tage). Vfend® in der oralen Anwendung ist in Form von 50 mg- und 200 mg-, nicht jedoch in Form von 300 mg-Filmdoublets erhältlich. Da die Fachinformation keine Hinweise auf eine Teilbarkeit der Filmdoublets liefert, werden für Patienten, für die eine Dosisanpassung erforderlich ist, 2x täglich 1 Filmdoublet à 200 mg und 2x täglich 2 Filmdoublets à 50 mg angesetzt [2]. Daraus ergeben sich 2.190 Filmdoublets (= (2x 1 + 2x 2) x 365 Tage) pro Jahr.

Im Rahmen der intravenösen Anwendung von Vfend® erhalten Patienten eine Dosierung in Abhängigkeit ihres individuellen Körpergewichts. Wie bereits unter Abschnitt 3.3.1 erwähnt, wird zur Vereinheitlichung im Rahmen der Kostenberechnung das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus zugrunde gelegt. Dieses beträgt für das Jahr 2013 76,3 kg [5]. Die Anfangsdosis innerhalb der ersten 24 Stunden beträgt 6 mg/kg Körpergewicht [3]. Für die Kostenberechnung wird jedoch lediglich die Erhaltungsdosis herangezogen. Diese beträgt 2x täglich 4 mg/kg Körpergewicht. Pro Gabe sind rechnerisch 305,2 mg (= 4 mg x 76,3 kg) und 1,526 Durchflaschen (= 305,2 mg/200 mg Voriconazol) erforderlich. Da die rekonstituierte Lösung laut Fachinformation „aus mikrobiologischer Sicht *sofort* verwendet“ [3] werden muss, wird rechnerisch von einem Verbrauch pro Gabe von 2 Durchstechflaschen ausgegangen. Je Behandlungstag benötigt ein Patient mit einem angenommenen Körpergewicht von 76,3 kg somit 4 Durchstechflaschen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird davon ausgegangen, dass nicht verbrauchte Anteile der rekonstituierten Lösung pro Gabe verworfen werden, auch wenn laut Fachinformation eine Aufbewahrung einer nicht sofort verwendeten rekonstituierten Lösung grundsätzlich bis zu 24 Stunden möglich ist [3].

Darüber hinaus sieht die Fachinformation eine Dosisanpassung für Patienten vor, die eine intravenöse Behandlung mit 4 mg/kg Körpergewicht nicht vertragen. In diesem Fall muss die Dosis auf 2x täglich 3 mg/kg Körpergewicht verringert werden [3]. Pro Gabe sind rechnerisch 228,9 mg (= 3 mg x 76,3 kg) und 1,1445 Durchstechflaschen (= 228,9 mg/200 mg Voriconazol) erforderlich. Folglich entsteht auch im Rahmen der Dosisanpassung ein Verbrauch von 2 Durchstechflaschen pro Gabe und 4 Durchstechflaschen pro Tag.⁵

Ausgehend von Verwurf pro Gabe entsteht sowohl bei der Erhaltungsdosis als auch im Rahmen der Dosisanpassung ein Verbrauch von 2x täglich 2 Durchstechflaschen. Insgesamt resultiert daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 292.000 mg (= 2x 200 mg x 2 x 365 Tage) bzw. 1.460 Durchstechflaschen (= 4x 365 Tage) pro Jahr.

Wird demgegenüber die Gewichtsverteilung aus der SECURE-Studie zur Berechnung des Verbrauchs zugrunde gelegt, ergibt sich folgende Anzahl an Durchstechflaschen pro Tag:

⁵ Betrachtet man demgegenüber die erforderliche Gesamtdosis pro Tag (2x 228,9 mg = 457,8 mg) sind nur 3 Durchstechflaschen erforderlich (457,8 mg/200 mg Voriconazol = 2,289 Durchstechflaschen). Dies setzt jedoch voraus, dass nicht verbrauchte Anteile der rekonstituierten Lösung der 1. Gabe (morgens) bis zur 2. Gabe (abends) aufbewahrt werden. Da die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders liegen und die Fachinformation zunächst die sofortige Verwendung der Lösung vorschreibt, wird zur standardisierten Kostenberechnung Verwurf pro Gabe angenommen.

Tabelle 3-12: Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag auf Grundlage der Gewichtsverteilung in der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Gewicht der Patienten (in kg)	Prozentualer Anteil der Patienten	Anzahl der Durchstechflaschen (pro Tag)	Verbrauch (pro Tag)
≤ 50	0,134	2	0,268
< 50 - ≤ 100	0,818	4	3,272
≥ 100	0,047	6	0,282
			3,822

Quelle: Gewichtsverteilung der Patienten in der Studie SECURE (9766-CL-0104) [6].

Diese alternative Berechnung mit Hilfe klinischer Daten zur Gewichtsverteilung ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von ca. 3,8 Durchstechflaschen pro Tag.

Vergleichbare Therapiealternative: liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

Patienten, die im Rahmen der Therapie mit liposomalem Amphotericin B (AmBisome®) behandelt werden, erhalten pro Tag eine Dosis von 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht. Über 3 bis 4 Wochen verteilt erhalten Patienten „normalerweise“ eine Gesamtdosis zwischen 1 g bis 3 g Amphotericin B als AmBisome®. Die Dosierung muss dabei an die individuellen Anforderungen des Patienten angepasst werden [4].

Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten zugrunde gelegt. Dieses beträgt laut Mikrozensus für das Jahr 2013 76,3 Kilogramm [5]. Pro Tag sind 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht zulässig. Dies entspricht einem täglichen Verbrauch von 76,3 mg (= 1 mg x 76,3 kg) bis 228,9 mg (= 3 mg x 76,3 kg) und 1,526 (= 76,3 kg/50 mg AmBisome®) bis 4,578 (228,9 mg/50 mg AmBisome®) Durchstechflaschen pro Tag. Da das aufgelöste oder verdünnte AmBisome® aus mikrobiologischen Gesichtspunkten *umgehend* zu verwenden ist, wird rechnerisch von einem Verbrauch von 2 bis 5 Durchstechflaschen pro Tag ausgegangen. Dies folgt der Annahme, dass nicht verbrauchte Anteile des aufgelösten oder verdünnten AmBisome® „verworfen“ werden, auch wenn unter besonderen Bedingungen auch eine Lagerung der gebrauchsfertigen Lösung für 24 Stunden möglich ist [4].

Insgesamt ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg (= 2x 50 mg x 365 Tage) bis 91.250 mg (= 5x 50 mg x 365 Tage) bzw. 730 (= 2x 365 Tage) bis 1.825 (5x 365 Tage) Durchstechflaschen pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der vergleichbaren Therapiealternativen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Isavuconazol (Cresemba®)	PZN: 11193172.; 100 mg Hartkapseln (n=14) 1.067,30 €	1.007,05 €
	PZN: 11193143; 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (n=1) 688,68 €	649,39 €
Vergleichbare Therapiealternativen		
Voriconazol (Vfend®)	PZN: 02704567; 50 mg Filmtabletten (n=30) N1 504,07 €	475,00 €
	PZN: 02704633; 200 mg Filmtabletten (n=100) N3 5.940,68 €	5.602,91 €
	PZN: 02704662; 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (n=1) N1 208,21 € ⁶	195,52 €
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®)	PZN: 04684857; 50 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel (n=10) N2 2.759,62 € ⁷	2.069,05 €

⁶ Zusätzlich ist die Packung Vfend® 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung für die Handelsstufen Großhandel, Apotheke und Krankenhausapotheke erhältlich (PZN: 00970721). Die Preise sind identisch zur dargestellten Packung Vfend® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN: 02704662) und werden daher nicht gesondert aufgeführt.

⁷ Die N1-Packung von AmBisome® (PZN: 07339799) mit dem Preis 289,72 € wird nicht berücksichtigt, da die N2-Packung die wirtschaftlichere Packung ist.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers),
- Herstellerrabatt nach 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.10.2015 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba[®]) als auch bei denjenigen der vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend[®]) und liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]) berücksichtigt.

Für diese Darstellung werden nur im Vertrieb befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die größte bzw. günstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Kosten der Isavuconazol-Handelsformen

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für die Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba[®]) beträgt 835,48 Euro für 14 Hartkapseln und 536,02 Euro für eine Durchstechflasche.

Die sich daraus ergebenden Apothekenverkaufspreise (AVP) für die Einzelpackungen sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Der AVP von Isavuconazol (Cresemba[®]) in der oralen Formulierung und in der Packungsgröße 14 Hartkapseln beträgt 1.067,30 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (58,48 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.007,05 Euro (= 1.067,30 Euro – 58,48 Euro – 1,77 Euro).

Der AVP der intravenösen Handelsform beläuft sich auf 688,68 Euro (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (37,52 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 649,39 Euro (= 688,68 Euro – 37,52 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Voriconazol-Handelsformen

Der AVP für Voriconazol (Vfend[®]) 50 mg Filmtabletten beträgt 504,07 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (27,30 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 475,00 Euro (= 504,07 Euro – 27,30 Euro – 1,77 Euro).

Für die Packung mit 200 mg Filmtabletten beläuft sich der AVP auf 5.940,68 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (336,00 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.602,91 Euro (= 5.940,68 Euro – 336,00 Euro – 1,77 Euro).

Der Apothekenverkaufspreis für Voriconazol (Vfend[®]) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) beträgt 208,21 Euro. Nach Berücksichtigung der entsprechenden Rabatte (Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 10,92 Euro), Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro) belaufen sich die tatsächlichen Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung auf 195,52 Euro (= 208,21 Euro – 10,92 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Amphotericin B (liposomal)-Handelsform

Der AVP für das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) 50 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel beträgt 2.759,62 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (154,33 Euro) und nach § 130a Abs. 3a (534,47 Euro) sowie des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 2.069,05 Euro (= 2.759,62 Euro – 154,33 Euro – 534,47 Euro – 1,77 Euro).

Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der vergleichenden Therapiealternativen

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die vergleichbaren Therapiealternativen unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-11 dividiert mit der Anzahl der Tabletten oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Da es sich bei den benannten Therapieoptionen um zeitlich begrenzte Therapien handelt, ist Verwurf zu berücksichtigen.

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der vergleichbaren Therapiealternativen pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^{1,3}
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®)	Orale Anwendung			
	100 mg Hartkapseln (n=14) 1.067,30 €	1.007,05 €	53	53.373,65 €
	Intravenöse Anwendung			
	200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (n=1) 688,68 €	649,39 €	365	237.027,35 €
Vergleichbare Therapiealternativen				
Voriconazol (Vfend®)	Orale Anwendung (minimaler Verbrauch = 2x täglich 200 mg)			
	200 mg Filmtabletten (n=100) N3 5.940,68 €	5.602,91 €	8	44.823,28 €
	Orale Anwendung (maximaler Verbrauch = 2x täglich 300 mg)			
	50 mg Filmtabletten (n=30) N1 504,07 €	475,00 €	49	23.275,00 €
	200 mg Filmtabletten (n=100) N3 5.940,68 €	5.602,91 €	8	44.823,28 €
	Summe Packungsgrößenkombination für maximalen Verbrauch			68.098,28 €
	Intravenöse Anwendung			
	200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (n=1) N1 208,21 € ²	195,52 €	1.460	285.459,20 €
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®)	50 mg Trocken-substanz ohne Lösungsmittel (n=10) N2 2759,62 €	2.069,05 €	73 - 183	151.040,65 € - 378.636,15 €

¹ Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wurden aus formalen Gründen für eine Therapiedauer von 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr^{1,3}
<p>berechnet, auch wenn die Behandlungsdauer in der Regel deutlich kürzer ist.</p> <p>² Zusätzlich ist die Packung Vfend® 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung für die Handelsstufen Großhandel, Apotheke und Krankenhausapotheke erhältlich (PZN: 00970721). Die Preise sind identisch zur dargestellten Packung Vfend® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN: 02704662) und werden daher nicht gesondert aufgeführt.</p> <p>³ Laut den Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba®) und Voriconazol (Vfend®) ist 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 ein Jahr dargestellt.</p>				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und vergleichbare Therapiealternativen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Vergleichbare Therapiealternativen				
Voriconazol (Vfend®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	<u>Kontrolle des Elektrolythaushalts</u> (Kalium, Magnesium, Calcium)	1-4	1-4
		<u>Kontrolle der Leberfunktionsparameter</u> (ALT, AST, GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thromboplastinzeit)	16	16
		<u>Kontrolle der Nierenfunktionsparameter</u> (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C)	1-4	1-4
Voriconazol (Vfend®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	<u>Kontrolle des Elektrolythaushalts</u> (Kalium, Magnesium, Calcium)	1-4	1-4
		<u>Kontrolle der Leberfunktionsparameter</u> (ALT, AST, GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thromboplastinzeit)	16	16
		<u>Kontrolle der Nierenfunktionsparameter</u> (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C)	1-4	1-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) Trockensubstanz ohne Lösungsmittel	Erwachsene Patienten mit Mukormykose	<u>Kontrolle der Nierenfunktionsparameter</u> (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C)	1-4	1-4
		<u>Kontrolle der Leberfunktionsparameter</u> (ALT, AST, GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thromboplastinzeit)	1-4	1-4
		<u>Kontrolle der Serumelektrolyte</u> (Kalium, Magnesium, Natrium, Calcium, Chlorid)	1-4	1-4
		<u>Großes Blutbild</u> (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten)	1-4	1-4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch den vergleichbaren Therapiealternativen die Fachinformationen geprüft [1-4]. Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie⁸ bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

⁸ Hier: Vergleichbare Therapiealternativen Voriconazol (Vfend®) und liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Die Auswertung der Fachinformationen ergab, dass für das zu bewertende Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba[®]) keine zusätzlich notwendigen Leistungen entstehen [1]. Für Voriconazol (Vfend[®]) schreiben die Fachinformationen – sowohl bei der oralen, als auch bei der intravenösen Anwendung – regelmäßige Laboruntersuchungen wie die Kontrolle des Elektrolythaushalts, die Kontrolle der Leberfunktionsparameter sowie die Kontrolle der Nierenfunktionsparameter vor [2, 3]. Für das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) schreibt die Fachinformation regelmäßige Laboruntersuchungen wie Nieren- und Leberfunktionstests sowie Untersuchungen der Serumelektrolyte und der Blutparameter vor [4].

Kosten für Kontrazeption werden nicht berücksichtigt, da sie sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den vergleichbaren Therapiealternativen bei Frauen im gebärfähigen Alter anfallen.

Nachfolgend wird der Ansatz zusätzlicher GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und für die vergleichbaren Therapiealternativen einzeln dargestellt.

Zusätzlich notwendige Leistungen: Isavuconazol (Cresemba[®])

Die Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) in der oralen Darreichungsform schreibt die Überwachung der Lebertransaminasen (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase) vor, sofern dies klinisch indiziert ist. Zudem sollten Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden [1]. Da beide benannten Leistungen jedoch nicht für die gesamte Zielpopulation relevant sind und sich die Anzahl der betroffenen Patienten sowie die Häufigkeit der Überwachungsmaßnahmen nicht aus der Fachinformation ableiten lassen, wird auf den Ansatz dieser Leistungen im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verzichtet.

Dies gilt ebenso für Isavuconazol (Cresemba[®]) in der intravenösen Anwendung. Die Fachinformation schreibt hier jedoch ein Infusionsbesteck vor. Konkret ist für die Infusion ein Infusionsset mit einem Infusionsfilter in einer Größe von 0,2 µm – 1,2 µm notwendig [1]. Im ambulanten Bereich ist diese Leistung als Sprechstundenbedarf abrechenbar. Da der Sprechstundenbedarf nicht einem Patienten individuell zurechenbar ist und sich die Abrechnungsmodalitäten je nach Sprechstundenbedarfsvereinbarung unterscheiden können, wird auf die Betrachtung des Infusionsfilters als zusätzlich notwendige GKV-Leistung verzichtet. Dies folgt dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib (Verfahrensnummer D-147), in dem die „Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbesteck) nicht berücksichtigt“ werden [7]. Das intravenöse Isavuconazol (Cresemba[®]) wird fast

ausschließlich im stationären Bereich eingesetzt. Infusionsbestecke sind hier als Klinikbedarf ebenfalls nicht einem Patienten individuell zurechenbar.

Zusätzlich notwendige Leistungen: Voriconazol (Vfend®)

Bei der Therapiealternative Voriconazol (Vfend®) sind – sowohl im Rahmen der oralen als auch bei der intravenösen Anwendung – regelmäßige Laboruntersuchungen notwendig. So müssen vor und während einer Behandlung mit Voriconazol Störungen des Elektrolythaushalts, wie z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie kontrolliert und gegebenenfalls ausgeglichen werden [2, 3]. Da die Häufigkeit der Kontrollen während der Behandlung nicht explizit in der Fachinformation angegeben wird [2, 3], wird von 1 bis 4 Laboruntersuchungen pro Jahr ausgegangen. Dies folgt der Annahme, dass die Leistungen maximal 1x pro Quartal vom Arzt zu Lasten der GKV abgerechnet werden können. Es ist nicht auszuschließen, dass die Häufigkeit der Kontrollen patientenindividuell auch höher ausfallen kann. Da die Kosten pro Leistung vergleichsweise gering sind, haben die rechnerischen Annahmen zur Häufigkeit keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Höhe der Jahrestherapiekosten.

Weiterhin müssen Patienten, die mit Voriconazol (Vfend®) behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberfunktionsparameter unterzogen werden [2, 3]. Zur Kontrolle der Leberfunktion sind im Rahmen der ambulanten Behandlung die Kontrollparameter Aspartat-Aminotransferase (AST, früher GOT), Alanin-Aminotransferase (ALT, früher GPT), GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt sowie Thromboplastinzeit zu Lasten der GKV abrechnungsfähig [8]. Die Fachinformation schreibt die Kontrolle dieser Parameter zu Beginn der Vfend®-Therapie und mindestens 1x wöchentlich im 1. Behandlungsmonat vor. Anschließend können die Kontrollen auf einmal monatlich reduziert werden [2, 3]. Insgesamt ergeben sich 16 Kontrolluntersuchungen (= 1x + 4x 1 + 11 Behandlungen) pro Jahr.

Neben den Leberfunktionsparametern müssen gemäß Fachinformation auch die Nierenfunktionsparameter regelmäßig kontrolliert werden. Demnach müssen die Patienten im Hinblick auf das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen im Rahmen von Laboruntersuchungen, vor allem in Bezug auf das Serumkreatinin, überwacht werden [2, 3]. Zur Kontrolle der Nierenfunktion sind z.B. die Parameter Kreatinin nach der Jaffé-Methode (Serum-Kreatinin), Harnstoff sowie Cystatin C zu Lasten der GKV abrechnungsfähig [8]. Da sich die Häufigkeit der Überwachungsmaßnahmen auch hier nicht aus der Fachinformation ableiten lässt, wird wie bei der Kontrolle des Elektrolythaushalts von 1 bis 4 Laboruntersuchungen pro Jahr ausgegangen. Alle weiteren in der Fachinformation genannten Leistungen stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA dar.

Zusätzlich notwendige Leistungen: liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

Bei der vergleichbaren Therapiealternative Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) sind laut Fachinformation regelmäßige Laboruntersuchungen durchzuführen. So müssen die Funktion von Nieren und Leber sowie Hämatopoese und Serumelektrolyte - vorzugsweise Kalium und Magnesium – regelmäßig überwacht werden [4].

Im Rahmen der Nierenfunktionstests sind z.B. die Parameter Kreatinin nach der Jaffé-Methode (Serum-Kreatinin), Harnstoff sowie Cystatin C zu Lasten der GKV abrechnungsfähig. Zur Kontrolle der Leberfunktion können im Rahmen der ambulanten Behandlung demgegenüber die Kontrollparameter Aspartat-Aminotransferase (AST, früher GOT), Alanin-Aminotransferase (ALT, früher GPT), GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt sowie Thromboplastinzeit zu Lasten der GKV abgerechnet werden [8]. Eine möglicherweise auftretende Hämatopoese kann mit Hilfe eines großen Blutbildes überwacht werden. Untersuchungen im Hinblick auf die Parameter Kalium, Magnesium, Natrium, Calcium und Chlorid ermöglichen eine Aussage über die Serumelektrolyte und sind ebenfalls im Rahmen der ambulanten Behandlung zu Lasten der GKV abrechnungsfähig [8].

Da sich die Häufigkeit der Überwachungsmaßnahmen nicht aus der Fachinformation ableiten lässt [4], wird von 1 bis 4 Laboruntersuchungen pro Jahr ausgegangen. Dies folgt der Annahme, dass die Leistungen maximal 1x pro Quartal vom Arzt zu Lasten der GKV abgerechnet werden können. Es ist nicht auszuschließen, dass die Häufigkeit der Kontrollen patientenindividuell auch höher ausfallen kann. Da die Kosten pro Leistung vergleichsweise gering sind, haben die rechnerischen Annahmen zur Häufigkeit keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Höhe der Jahrestherapiekosten.

Des Weiteren kann laut Fachinformation des liposomalen Amphotericin B (AmBisome®) eine Prämedikation zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen erforderlich sein. Die Fachinformation beschreibt eine routinemäßige Gabe von Diphenhydramin, Paracetamol, Pethidin und/oder Hydrocortison [4]. Da die Fachinformation in diesem Zusammenhang jedoch keine expliziten Vorgaben macht und auch die Häufigkeit der Anwendungen nicht beschrieben wird, wird auf den Ansatz der Prämedikation als zusätzlich notwendige GKV-Leistung verzichtet.

Alle weiteren in der Fachinformation genannten Leistungen stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit und Zusatzkosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Kontrolle des Elektrolythaushalts^b			
Kalium (GOP 32081)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Magnesium (GOP 32248)	1,40 €	1-4	1,40 € - 5,60 €
Calcium (GOP 32082)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Summe Kontrolle des Elektrolythaushalts^b			1,90 € - 7,60 €^b
Kontrolle der Leberfunktionsparameter^{ab}			
AST (GOP 32069)	0,25 € 0,25 €	1-4 ^a 16 ^b	0,25 € - 1,00 € ^a 4,00 € ^b
ALT (GOP 32070)	0,25 € 0,25 €	1-4 ^a 16 ^b	0,25 € - 1,00 € ^a 4,00 € ^b
GAMMA-GT (GOP 32071)	0,25 € 0,25 €	1-4 ^a 16 ^b	0,25 € - 1,00 € ^a 4,00 € ^b
Alkalische Phosphatase (GOP 32068)	0,25 € 0,25 €	1-4 ^a 16 ^b	0,25 € - 1,00 € ^a 4,00 € ^b
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 € 0,25 €	1-4 ^a 16 ^b	0,25 € - 1,00 € ^a 4,00 € ^b
Thromboplastinzeit (GOP 32113)	0,60 € 0,60 €	1-4 ^a 16 ^b	0,60 € - 2,40 € ^a 9,60 € ^b
Summe Kontrolle der Leberfunktionsparameter^{ab}			1,85 € - 7,40 €^a 29,60 €^b
Kontrolle der Nierenfunktionsparameter^{ab}			
Kreatinin (Jaffé-Methode) (GOP 32066)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Harnstoff (GOP 32065)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Cystatin C (GOP 32463)	9,70 €	1-4	9,70 € - 38,80 €
Summe Kontrolle der Nierenfunktionsparameter^{ab}			10,20 € - 40,80 €^{ab}
Großes Blutbild (Test auf Hämatopoese)^a			
Vollständige Blutstatus (GOP 32122)	1,10 €	1-4	1,10 € - 4,40 €
Summe Großes Blutbild^a			1,10 € - 4,40 €^a

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Kontrolle der Serumelektrolyte ^a			
Kalium (GOP 32081)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Magnesium (GOP 32248)	1,40 €	1-4	1,40 € - 5,60 €
Calcium (GOP 32082)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Natrium (GOP 32083)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Chlorid (GOP 32084)	0,25 €	1-4	0,25 € - 1,00 €
Summe Kontrolle der Serumelektrolyte^a			2,40 € - 9,60 €^a
a: Amphotericin B (AmBisome [®])			
b: Voriconazol (Vfend [®])			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die regelmäßigen Laboruntersuchungen im Rahmen der Behandlung mit Voriconazol (Vfend[®]) und liposomalem Amphotericin B (AmBisome[®]) können unterschiedliche GOP-Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) abgerechnet werden:

Zur Kontrolle des Elektrolythaushalts werden die GOP-Ziffern GOP 32081 (Kalium), GOP 32248 (Magnesium), GOP 32082 (Calcium) jeweils 1 bis 4x pro Patient und pro Jahr angesetzt. Insgesamt ergeben sich Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 1,90 Euro bis 7,60 Euro [8].

Zur Kontrolle des Elektrolythaushalts im Rahmen der Behandlung mit Voriconazol (Vfend[®]) werden die GOP-Ziffern GOP 32081 (Kalium), GOP 32248 (Magnesium), GOP 32082 (Calcium) jeweils 1 bis 4x pro Patient und pro Jahr angesetzt. Im Rahmen der Behandlung mit dem liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]) werden zusätzlich die GOP-Ziffern GOP 32083 (Natrium) und GOP 32084 (Chlorid) zur Kontrolle der Serumelektrolyte angesetzt. Insgesamt ergeben sich Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 1,90 Euro bis 7,60 Euro für Voriconazol (Vfend[®]) und von 2,40 Euro bis 9,60 Euro für das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) [8].

Zur Kontrolle der Leberfunktionsparameter werden die GOP-Ziffern GOP 32069 (AST), GOP 32070 (ALT), GOP 32071 (GAMMA-GT), GOP 32068 (Alkalische Phosphatase), GOP 32058 (Bilirubin gesamt) sowie die Gebührenordnungsposition 32113 (Thromboplastinzeit) jeweils 1 bis 4x pro Patient pro Jahr für das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) bzw. 16x pro Patient pro Jahr für Voriconazol (Vfend[®]) angesetzt. Daraus resultieren Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 1,85 Euro bis 7,40 Euro für die Behandlung mit dem liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]) bzw. 29,60 Euro für die Behandlung mit Voriconazol (Vfend[®]) [8].

Zur Kontrolle der Nierenfunktionsparameter werden sowohl für Voriconazol (Vfend[®]) als auch für das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) die GOP-Ziffern GOP 32066 (Kreatinin nach der Jaffé-Methode), GOP 32065 (Harnstoff) sowie die GOP 32463 (Cystatin C) jeweils 1 bis 4x pro Patient und pro Jahr angesetzt. Zur Messung des Kreatinins wurde die GOP 32066 ausgewählt, weil mit diesem Parameter das Serum-Kreatinin gemessen werden kann [2, 3]. Dieser Parameter ist in der Fachinformation von Voriconazol (Vfend[®]) explizit vorgesehen. Insgesamt ergeben sich pro Patient pro Jahr Zusatzkosten in Höhe von 10,20 Euro bis 40,80 Euro [8].

Um Patienten im Rahmen der Behandlung mit dem liposomalen Amphotericin B (AmBisome[®]) auf Hämatopoese zu testen, kann ein großes Blutbild angesetzt werden. Im Rahmen der GOP 32122 ist die Kontrolle des vollständigen Blutstatus abrechnungsfähig. Dies geschieht mittels automatisierter Verfahren. Obligate Leistungsinhalte sind Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Thrombozytenzählung sowie die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen. Fakultative Leistungsinhalte ist die mechanisierte Zählung der Retikulozyten sowie die Bestimmung weiterer hämatologischer

Kenngrößen. Bei 1 bis 4 Kontrolluntersuchungen pro Patient pro Jahr entstehen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1,10 Euro bis 4,40 Euro.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die vergleichbare Therapiealternativen pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Studienkomparator)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Vergleichbare Therapiealternativen				
Voriconazol (Vfend®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	<u>Kontrolle des Elektrolythaushalts</u> (Kalium, Magnesium, Calcium)	1,90 € - 7,60 €	2.404 € - 37.392 €
		<u>Kontrolle der Leberfunktionsparameter</u> (ALT, AST, GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thromboplastinzeit)	29,60 €	37.444 € - 145.632 €
		<u>Kontrolle der Nierenfunktionsparameter</u> (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C)	10,20 € - 40,80 €	12.903 € - 200.736 €
		Summe	41,70 € - 78,00 €	52.751 € - 383.760 €
Voriconazol (Vfend®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	<u>Kontrolle des Elektrolythaushalts</u> (Kalium, Magnesium, Calcium)	1,90 € - 7,60 €	2.404 € - 37.392 €
		<u>Kontrolle der Leberfunktionsparameter</u> (ALT, AST, GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thrombo-plastinzeit)	29,60 €	37.444 € - 145.632 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Studienkomparator)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Voriconazol (Vfend®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	<u>Kontrolle der Nierenfunktionsparameter</u> (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C)	10,20 € - 40,80 €	12.903 € - 200.736 €
		Summe	41,70 € - 78,00 €	52.751 € - 383.760 €
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) Trockensubstanz ohne Lösungsmittel	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	<u>Kontrolle der Serumelektrolyte</u> (Kalium, Magnesium, Natrium, Calcium, Chlorid)	2,40 € - 9,60 €	3.036 € - 47.232 €
		<u>Kontrolle der Leberfunktionsparameter</u> (ALT, AST, GAMMA-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thromboplastinzeit)	1,85 € - 7,40 €	2.340 € - 36.408 €
		<u>Kontrolle der Nierenfunktionsparameter</u> (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C)	10,20 € - 40,80 €	12.903 € - 200.736 €
		<u>Großes Blutbild</u> (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten)	1,10 € - 4,40 €	1.392 € - 21.648 €
		Summe	15,55 € - 62,20 €	19.671 € - 306.024 €

Sonstige GKV-Leistungen

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen im Rahmen der sogenannten Hilfstaxe Vereinbarungen über die Preisfindung für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen [9].

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung im Rahmen der intravenösen Anwendung von Isavuconazol (Cresemba[®]), Voriconazol (Vfend[®]) und liposomalem Amphotericin B (AmBisome[®]) stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar [9]. Sie werden im Folgenden beschrieben, jedoch nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten miteinbezogen. Dies liegt darin begründet, dass die Hilfstaxe dynamisch verhandelt wird und die Abrechnungsmodalitäten zum Teil nicht transparent sind. Die intravenöse Anwendung wird zudem nur in Ausnahmefällen im ambulanten Bereich durchgeführt. Aus diesen Gründen werden diese sonstigen Leistungen im Rahmen der standardisierten Kostenerhebung nicht betrachtet (vgl. Nutzenbewertung Vedolizumab (Entyvio[®]) Verfahrensnummer D-122) [10].

Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe

Sonstige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Tag	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Isavuconazol (Cresemba [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	max. 81,00 €	1	365	max. 29.565,00 €
Voriconazol (Vfend [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	max. 81,00 €	1	365	max. 29.565,00 €
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome [®]) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>	max. 81,00 €	1	365	max. 29.565,00 €

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die ggf. durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Studienkomparator)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{1, 2}
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	53.373,65 €	0 €	53.373,65 €
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	237.027,35 €	0 €	237.027,35 €
Vergleichbare Therapiealternative				
Voriconazol (Vfend®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	44.823,28€ - 68.098,28 € ⁹	41,70 € - 78,00 €	44.864,98 € - 68.176,28 €
Voriconazol (Vfend®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	285.459,20 €	41,70 € - 78,00 €	285.500,90 € - 285.537,20 €
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome®) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	151.040,65 € - 378.636,15 € ¹⁰	15,55 € - 62,20 €	151.056,20 € - 378.698,35 €
¹ Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wurden aus formalen Gründen für eine Therapiedauer von 1 Jahr berechnet, auch wenn die Behandlungsdauer in der Regel deutlich kürzer ist. ² Laut den Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba®) und Voriconazol (Vfend®) ist 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 ein Jahr dargestellt.				

⁹ Die 68.098,28 Euro stellen die obere Spanne der Kosten für die orale Anwendung dar. Sie ergeben sich aus der Summe der Kosten für die notwendigen 50 mg-Packungen von Vfend® und die notwendigen 200 mg-Packungen (= 23.275,00 Euro + 44.823,28 Euro).

¹⁰ Die 378.636,15 Euro stellen die obere Spanne der Kosten für die Behandlung mit AmBisome® und die 151.040,65 Euro die untere Spanne dar. Sie ergeben sich aus den Kosten für einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 73 bis 183 Packungen (2.069,05 Euro * 73 Packungen – 2.069,05 Euro * 183 Packungen)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.2 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die vergleichbare Therapiealternativen (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Studienkomparator)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{1,2,3,4}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Isavuconazol (Cresemba [®]) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	53.373,65 €	67.517.667 € - 262.598.358 €
Isavuconazol (Cresemba [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	237.027,35 €	299.839.598 € - 1.166.174.562 €
Vergleichbare Therapiealternativen			
Voriconazol (Vfend [®]) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	44.864,98 € - 68.176,28 €	56.754.200 € - 335.427.298 €
Voriconazol (Vfend [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	285.500,90 € - 285.537,20 €	361.158.639 € - 1.404.843.024 €
Amphotericin B (liposomal) (AmBisome [®]) <i>Trockensubstanz ohne Lösungsmittel</i>	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	151.056,20 € - 378.698,35 €	191.086.093 € - 1.863.195.882 €
<p>¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>² Anzahl der Patienten in der GKV: 1 265 – 4 920 (s. Tabelle 3-8)</p> <p>³ Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wurden aus formellen Gründen für eine Therapiedauer von 1 Jahr berechnet, auch wenn die Behandlungsdauer in der Regel deutlich kürzer ist.</p> <p>⁴ Laut den Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba[®]) und Voriconazol (Vfend[®]) ist 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 ein Jahr dargestellt.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Isavuconazol (Cresemba®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose [1]. Nach Angaben der relevanten Leitlinien wird Voriconazol derzeit als erstes Mittel der Wahl zur Behandlung der invasiven Aspergillose angegeben und liposomales Amphotericin B als weitere Therapieoption (s. Abschnitt 3.1.1).

Über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose im Vergleich zu Voriconazol und liposomalem Amphotericin B können zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine validen Angaben gemacht werden.

Stationärer Versorgungsbereich

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet und in Tabelle 3-7 aufgeführt. Bei den **1 265 – 4 920** GKV-Patienten in der Zielpopulation handelt es sich zunächst um Patienten, die einen stationären Aufenthalt mit der Diagnose invasiver Aspergillose haben.

Allerdings gelten die Vorschriften der frühen Nutzenbewertung nur für den Bereich der ambulanten Krankenbehandlung (§ 35a SGB V in Verbindung mit § 31 und § 39 Absatz 1 Satz 3 SGB V). Alle stationär erbrachten Leistungen und die damit verbundenen verbrauchten Sach- und Arzneimittel unterliegen nicht der frühen Nutzenbewertung und der daran anschließenden Preisverhandlung. Somit sind aus der Zielpopulation von Isavuconazol (Cresemba®) nur diejenigen Patienten für die Bestimmung der Versorgungsanteile zu betrachten, die nach einem stationären Aufenthalt ambulant (oral) weiterbehandelt werden.

Die ambulante Weiterbehandlung erfolgt mit der oralen Applikationsform von Isavuconazol (Cresemba®), auch wenn eine Weiterbehandlung mittels der intravenösen Formulierung laut Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba®) formal nicht ausgeschlossen ist [1]. Sie wird fast ausschließlich nur im stationären Bereich eingesetzt und wird für die Angaben der Versorgungsanteile nicht weiter betrachtet.

Ambulanter Versorgungsbereich

Angesichts der schweren vorliegenden Grunderkrankung bei Patienten mit invasiver Aspergillose wird angenommen, dass ein maßgeblicher Teil der Patienten entweder im Krankenhaus oder kurz nach der Krankenhausentlassung versterben könnte. Um die Quote der Patienten abzuschätzen, die in die ambulante Nachbehandlung gehen, werden weitere Analysen anhand der Krankenkassenroutinedaten von GFL vorgenommen.

Zunächst wurde die Anzahl der Krankenhausfälle in der ICD-Gruppe „B35 – B49 Mykosen“ betrachtet, um sämtliche invasive Pilzinfektionen abzudecken. Weiterhin sollen aber nur Patienten mit Pilzinfektionen betrachtet werden, die eine systemische Behandlung benötigten. Folglich wurden nur Krankenhausfälle eingeschlossen, die mit einer der folgenden Zusatzentgelte identifiziert wurden:

- ZE109 Gabe von Caspofungin, parenteral
- ZE110 Gabe von Liposomalem Amphotericin B, parenteral
- ZE111/112 Gabe von Voriconazol, oral/parenteral
- ZE113 Gabe von Itraconazol, parenteral
- ZE115 Gabe von Anidulafungin, parenteral
- ZE128 Gabe von Micafungin, parenteral

Anschließend wurde die Nachfolgebehandlung des ersten bzw. letzten Krankenhausaufenthaltes¹¹ innerhalb von 90 Tagen ausgewertet. Es wurden alle invasiven Pilzkrankungen betrachtet, da zum einen viele Spezies erst nach dem Tod des Patienten mit absoluter Sicherheit bestimmt werden können und zum anderen die Hochrechnungen mit größeren Zahlen genauer ist als mit kleinen Fallzahlen.

Insgesamt wurden 2071 Krankenhausfälle identifiziert, deren Patienten nach Diagnose und Behandlung der invasiven Pilzkrankung aus dem Krankenhaus entlassen wurden oder verstarben. Davon verstarben 781 Patienten (37,7%; gerundet 40%) bereits im Krankenhaus oder maximal 1 Tag nach der Entlassung. Somit gingen 1290 Patienten (62,3%; gerundet 60%) aus dem Krankenhaus in die ambulante Nachbehandlung [11].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Fazit zu den Versorgungsanteilen von Isavuconazol (Cresemba®)

Überträgt man diese Quote auf das hier betrachtete Anwendungsgebiet, so beträgt der ambulante Versorgungsanteil für Isavuconazol (Cresemba®) 60% der Zielpopulation, also **759 – 2 952** GKV-Patienten.

¹¹ Bei Patienten mit mehreren Krankenhausaufenthalten im Betrachtungszeitraum wurde der letzte Aufenthalt ausgewertet.

Tabelle 3-21: Stationäre und ambulante Versorgungsanteile von Isavuconazol (Cresemba®)

Versorgungsbereich	Patienten in der GKV
Zielpopulation	1 265 – 4 920
Stationärer Versorgungsbereich (100% der Zielpopulation)	1 265 – 4 920
Ambulante Nachbehandlung (60% der Zielpopulation)	759 – 2 952

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, Quellen zu Behandlungsmodus und –dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten. Für die Annahme einer maximalen Behandlungsdauer von 365 Tagen beim zu bewertenden Arzneimittel wurde den formalen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA gefolgt.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten

Für diesen Abschnitt wurden publizierte Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Sie dienen als Grundlage zur Einschätzung der Jahrestherapiekosten aus Sicht der GKV.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch für Isavuconazol (Cresemba[®]) wurde aus den Angaben der Fachinformation [Stand: August 2015] [1] ermittelt. Für die vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend[®]) dienten die entsprechenden Fachinformationen jeweils für die orale und die intravenöse Darreichungsform [Stand: Juni 2014] [2, 3] sowie für das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) die Fachinformation mit Stand: August 2015 [4] als Grundlage.

Die Preise für beide Handelsformen von Isavuconazol (Cresemba[®]) beruhen auf dem festgesetzten Herstellerabgabepreis bzw. Listenpreis zur Markteinführung. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Die Preisinformationen für die vergleichbaren Therapiealternativen Voriconazol (Vfend[®]) und das liposomale Amphotericin B (AmBisome[®]) wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe [Stand: 15.10.2015] festgestellt.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde in erster Linie auf die Informationsmedien Fachinformationen [1] abgestellt.

Die Informationen zu den sonstigen GKV-Leistungen wurde der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [Stand: 01.01.2015] entnommen [9] und folgt weitestgehend dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschuss wie beispielsweise im Rahmen der Nutzenbewertung von Vedolizumab (Entyvio[®]) Verfahrensnummer D-122 [Stand: 08.01.2015] [10].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Zielpopulation für die Anwendung von Cresemba[®] wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation [1-4] und den Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Stand: 16.10.2015] [8] abgestellt.

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde. Zum einen wurde eine orientierte Recherche in PubMed durchgeführt (05. Oktober 2015). Es wurden die Suchbegriffe „(invasive aspergillosis) and epidemiology“ miteinander verknüpft und identifizierte Publikationen dargestellt. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Epidemiologie in Abstract und/oder Titel. Zum anderen wurde speziell für den deutschen Versorgungskontext eine Analyse bei Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) angefragt und eine detaillierte Auswertung einer repräsentativen Stichprobe von Krankenkassenroutinedaten vorgenommen [11]. Weiterhin wurden öffentliche Quellen, wie z. B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, herangezogen.

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden die als relevant identifizierten Publikationen verwendet. Zusätzlich wurde für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die vom G-BA vorgegebene Quelle [12] berücksichtigt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Basilea Medical Ltd (2015): Isavuconazol (Cresemba®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Vfend® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. 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>.
5. Statistisches Bundesamt (2013): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 08.07.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
6. Basilea Pharmaceutica International Ltd. (2015): Gewichtsverteilung der Patienten der Studie SECURE ((9766-CL-0104).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. [Zugriff: 31.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2015 (Stand 16.10.2015). [Zugriff: 25.10.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Anaesthesist_20151001_V00.pdf.
9. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen. [Zugriff: 09.07.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. [Zugriff: 09.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf.
11. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (2015): Invasive Mykosen - Recherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Isavuconazol.
12. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -. [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®) entnommen [1]. Alle in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen Abschnittsverweise entsprechen den Original-Vorgaben aus dieser Fachinformation.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Aufsättigungsdosis

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

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt eine Durchstechflasche nach Rekonstitution und Verdünnung (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).

Umstellung auf Isavuconazol zum Einnehmen

CRESEMBA ist auch erhältlich als Hartkapseln mit je 100 mg Isavuconazol; dies entspricht 186 mg Isavuconazoniumsulfat.

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich; die klinischen Daten zu älteren Patienten sind allerdings begrenzt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CRESEMBA bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung:

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen 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-Filter mit Mikroporenmembran aus Polyethersulfon (PES) mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm angewendet werden. CRESEMBA darf ausschließlich als intravenöse Infusion angewendet werden.

Genauere Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von CRESEMBA vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Zur oralen Anwendung:

CRESEMBA Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

CRESEMBA Kapseln werden unzerkaut geschluckt. Zerkauen, zerstoßen und öffnen Sie die Kapseln nicht und lösen Sie sie nicht auf.

Gegenanzeigen

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).

Besondere Warnhinweise

Überempfindlichkeit

Isavuconazol darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Azol-Antimykotika nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Überempfindlichkeit gegen Isavuconazol können Nebenwirkungen wie Hypotonie, respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Arzneimittelexanthem, Pruritus und Ausschlag auftreten.

Schwere Hautreaktionen

Es wurde über schwere Hautreaktionen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, während der Behandlung mit Azol-Antimykotika berichtet. Wenn bei einem Patienten schwere Hautreaktionen auftreten, muss CRESEMBA abgesetzt werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

Verkürzung des QT-Intervalls

CRESEMBA ist bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei einer QT-Studie an gesunden menschlichen Probanden führte Isavuconazol zu einer konzentrationsabhängigen Verkürzung des QTc-Intervalls. Bei Anwendung des 200-mg-Dosierungsschemas betrug die Differenz der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Squares Mean; LSM) zu Placebo 13,1 ms 2 Stunden nach Gabe der Dosis [90%-KI: 17,1; 9,1 ms]. Eine Steigerung der Dosis auf 600 mg führte zu einer LSM-Differenz zu Placebo von 24,6 ms 2 Stunden nach Gabe der Dosis [90%-KI: 28,7; 20,4 ms].

Es ist Vorsicht geboten, wenn Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verkürzen (wie z. B. Rufinamid), CRESEMBA verschrieben werden soll.

Erhöhte Lebertransaminasen

In klinischen Studien wurde über erhöhte Lebertransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen der Lebertransaminasen haben nur in seltenen Fällen ein Absetzen von CRESEMBA erforderlich gemacht. Je nach klinischer Indikation ist eine Überwachung der Leberenzyme in Erwägung zu ziehen.

Schwere Leberfunktionsstörung

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. Diese Patienten sollten hinsichtlich einer möglichen Arzneimitteltoxizität sorgfältig überwacht werden. Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4/5-Inhibitoren

Ketoconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Lopinavir/Ritonavir wurde ein Anstieg der Isavuconazol-Exposition auf das Doppelte beobachtet. Für andere starke CYP3A4/5-Inhibitoren ist eine weniger starke Wirkung zu erwarten. Zwar ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren keine Dosisanpassung von CRESEMBA notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4/5-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Aprepitant, Prednison und Pioglitazon, kann zu einem leichten bis mäßigen Absinken der Isavuconazol-Konzentrationen im Plasma führen; eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren sollte vermieden werden, sofern der potenzielle Nutzen nicht gegenüber den Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4/5-Substrate einschließlich Immunsuppressiva

Isavuconazol kann als mittelstarker Inhibitor von CYP3A4/5 betrachtet werden und die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit CRESEMBA erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit CYP3A4-Substraten, wie z. B. den Immunsuppressiva Tacrolimus, Sirolimus oder Ciclosporin, kann die systemische Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Eine angemessene Arzneimittelspiegelkontrolle und Dosisanpassung ist unter Umständen bei gleichzeitiger Anwendung notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

CYP2B6-Substrate

Isavuconazol ist ein CYP2B6-Induktor. Die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP2B6 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit CRESEMBA verringert sein. Daher ist Vorsicht geboten, wenn CYP2B6-Substrate, insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Cyclophosphamid, gleichzeitig mit CRESEMBA angewendet werden. Die Anwendung des CYP2B6-Substrats Efavirenz zusammen mit CRESEMBA ist kontraindiziert, da Efavirenz ein mittelstarker Induktor von CYP3A4/5 ist (siehe Abschnitt 4.3).

P-gp-Substrate

Isavuconazol kann die Exposition gegenüber Arzneimitteln, bei denen es sich um P-gp-Substrate handelt, erhöhen. Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln, bei denen es sich um P-gp-Substrate handelt, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Colchicin und Dabigatranetexilat ist unter Umständen erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit CRESEMBA angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beschränkung der klinischen Daten

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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Pharmakokinetik von Isavuconazol möglicherweise beeinflussen

Isavuconazol ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5 (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 und/oder CYP3A5 sind, kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Isavuconazol führen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP3A5 sind, kann zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von Isavuconazol führen.

Arzneimittel, die CYP3A4/5 hemmen

Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol ist kontraindiziert, da dieses Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol signifikant erhöhen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Lopinavir/Ritonavir wurde ein Anstieg der Isavuconazol-Exposition auf das Doppelte beobachtet. Bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin, Indinavir und Saquinavir ist je nach Inhibitionsstärke eine weniger starke Wirkung zu erwarten. Zwar ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren keine Dosisanpassung von CRESEMBA notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).

Bei mittelstarken bis schwachen CYP3A4/5-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung notwendig.

Arzneimittel, die CYP3A4/5 induzieren

Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkenden Barbituraten (z. B. Phenobarbital), Phenytoin und Johanniskraut, sowie mit mäßigen CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Efavirenz, Nafcillin und Etravirin, ist kontraindiziert, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol signifikant verringern können (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Aprepitant, Prednison und Pioglitazon, kann zu einem leichten bis mäßigen Absinken der Isavuconazol-Konzentrationen im Plasma führen; eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren sollte vermieden werden, sofern der potenzielle Nutzen nicht gegenüber den Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Ritonavir (> 200 mg zweimal täglich) ist kontraindiziert, da Ritonavir in hohen Dosierungen CYP3A4/5 induzieren und die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol verringern kann (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Beeinflussung der Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln durch CRESEMBA

Durch CYP3A4/5 metabolisierte Arzneimittel

Isavuconazol ist ein mittelstarker CYP3A4/5-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA zusammen mit Arzneimitteln, bei denen es sich um Substrate von CYP3A4/5 handelt, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Über CYP2B6 metabolisierte Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher CYP2B6-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA kann zu niedrigeren Konzentrationen von CYP2B6-Substraten im Plasma führen.

Arzneimittel, die über P-gp im Darm transportiert werden

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Eine gleichzeitige Anwendung mit CRESEMBA kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von P-gp-Substraten führen.

Arzneimittel, die über BCRP transportiert werden

Isavuconazol ist in vitro ein Inhibitor von BCRP und die Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten können daher erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe von CRESEMBA mit BCRP-Substraten ist Vorsicht geboten.

Renal über Transportproteine ausgeschiedene Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA zusammen mit Arzneimitteln, bei denen es sich um Substrate von OCT2 handelt, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Substrate von Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)

Isavuconazol ist ein schwacher UGT-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA zusammen mit Arzneimitteln, bei denen es sich um Substrate von UGT handelt, kann zu leicht erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Isavuconazol und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind, nach therapeutischen Klassen geordnet, in Tabelle 1 aufgelistet (Erhöhungen sind mit „↑“, Verringerungen mit „↓“ gekennzeichnet). Sofern nicht anders angegeben, wurden die in Tabelle 3-22 aufgeführten Studien mit der empfohlenen CRESEMBA-Dosierung durchgeführt.

Tabelle 3-22: Wechselwirkungen

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Antikonvulsiva		
Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin (starke CYP3A4/5-Induktoren)	Die Isavuconazol-Konzentrationen können abfallen (CYP3A-Induktion durch Carbamazepin, Phenytoin und lang wirkende Barbiturate wie z. B. Phenobarbital).	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit Carbamazepin, Phenytoin und lang wirkenden Barbituraten wie z. B. Phenobarbital ist kontraindiziert.
Antibiotika		
Rifampicin (starker CYP3A4/5-Induktor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Rifampicin ist kontraindiziert.
Rifabutin (starker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Rifabutin ist kontraindiziert.
Nafcillin (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Nafcillin ist kontraindiziert.
Clarithromycin (starker CYP3A4/5-Inhibitor)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt unerwünschte Arzneimittelreaktionen auftreten können.
Antimykotika		
Ketoconazol (starker CYP3A4/5-Inhibitor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-Inhibition)	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Ketoconazol ist kontraindiziert.
Pflanzliche Arzneimittel		

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Johanniskraut (starker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4-Induktion).	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Johanniskraut ist kontraindiziert.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (CYP3A4/5-Substrate)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus: Überwachung der Plasmaspiegel und, falls erforderlich, Dosisanpassung.
Mycophenolat-Mofetil (MMF) (UGT-Substrat)	Mycophenolsäure (MPA, aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. MMF: Überwachung hinsichtlich MPA-bedingter Toxizitäten wird empfohlen.
Prednison (CYP3A4-Substrat)	Prednisolon (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
Opioide		
Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl) (CYP3A4/5-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Konzentrationen kurz wirksamer Opiate.	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl): sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	(CYP3A4/5-Inhibition).	mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung.
Methadon (CYP3A4/5-, -2B6- und -2C9-Substrat)	S-Methadon (inaktives Opiat-Isomer): AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40%ige Reduktion der terminalen Halbwertszeit. R-Methadon (aktives Opiat-Isomer): AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (CYP2B6-Induktion)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Methadon: keine Dosisanpassung erforderlich.
Anti-Krebs-Medikamente		
Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin) (P-gp-Substrate)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Vincaalkaloid-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Vincaalkaloide: sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung.
Cyclophosphamid (CYP2B6-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Cyclophosphamid-Konzentrationen. (CYP2B6-Induktion)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Cyclophosphamid: sorgfältige Überwachung auf mangelnde Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Steigerung der Dosis.
Methotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-Substrat)	Methotrexat: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-Hydroxy-Metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mechanismus nicht bekannt)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Methotrexat: keine Dosisanpassung erforderlich.
Weitere Anti-Krebs-Medikamente (Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron, Topotecan) (BCRP-Substrate)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Konzentrationen von Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron und Topotecan.	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron oder Topotecan: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizitäten sowie, falls erforderlich,

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	(BCRP-Inhibition)	Dosisreduzierung.
Antiemetika		
Aprepitant (schwacher CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- und MATE1-Substrat)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Metformin: eine Reduzierung der Dosis kann erforderlich sein.
Repaglinid (CYP2C8- und OATP1B1-Substrat)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Repaglinid: keine Dosisanpassung erforderlich.
Antikoagulantien		
Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Dabigatranetexilat-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Dabigatranetexilat hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte.
Warfarin (CYP2C9-Substrat)	S-Warfarin: AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-Warfarin: AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Warfarin: keine Dosisanpassung erforderlich.
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (starke Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt unerwünschte Arzneimittelreaktionen auftreten können. Lopinavir/Ritonavir: keine Dosisanpassung von alle 12 Stunden verabreichtem Lopinavir

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	(Mechanismus nicht bekannt) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5-Inhibition)	400 mg / Ritonavir 100 mg erforderlich, jedoch sorgfältige Überwachung hinsichtlich mangelnder antiviraler Wirksamkeit.
Ritonavir (in Dosierungen > 200 mg alle 12 Stunden) (starker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Hohe Dosierungen von Ritonavir können zu einer signifikanten Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen führen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit hohen Dosierungen von Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden) ist kontraindiziert.
Efavirenz (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor und CYP2B6-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Efavirenz-Konzentrationen. (CYP2B6-Induktion) Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Efavirenz ist kontraindiziert.
Etravirin (mäßiger CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Verabreichung von CRESEMBA und Etravirin ist kontraindiziert.
Indinavir (starker Inhibitor und Substrat von CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mechanismus nicht bekannt) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt unerwünschte Arzneimittelreaktionen auftreten können. Indinavir: sorgfältige Überwachung hinsichtlich mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Steigerung der Dosis.

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Saquinavir (starker CYP3A4-Inhibitor)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (wie bei Lopinavir/Ritonavir beobachtet) oder Erhöhung (CYP3A4-Inhibition) der Saquinavir-Konzentrationen. Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt unerwünschte Arzneimittelreaktionen auftreten können. Saquinavir: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Andere Protease-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Nelfinavir) (starke bzw. mäßige Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (wie bei Lopinavir/Ritonavir beobachtet) oder Erhöhung der Konzentrationen von Protease-Inhibitoren. (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Protease-Inhibitoren: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Sonstige NNRTI (z. B. Delavirdin und Nevaripin) (Induktoren und Substrate von CYP3A4/5 und 2B6)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (CYP2B6-Induktion durch Isavuconazol) oder Erhöhung der NNRTI-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. NNRTI: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Antazida		
Esomeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Esomeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich.
Omeprazol (CYP2C19-Substrat und	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Omeprazol: keine

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Magen-pH ↑)	C _{max} : ↓ 23 %	Dosisanpassung erforderlich.
Lipidsenkende Arzneimittel		
Atorvastatin und andere Statine (CYP3A4-Substrate, wie z. B. Simvastatin, Lovastatin und Rosuvastatin) (CYP3A4/5- und/oder BCRP-Substrate)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Es wurden keine weiteren Statine untersucht. Mögliche Erhöhung der Statin-Konzentrationen. (CYP3A4/5- oder BCRP-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Basierend auf den Ergebnissen zu Atorvastatin ist für Statine keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung hinsichtlich für Statine typischer Nebenwirkungen wird empfohlen.
Pioglitazon (schwacher CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
Antiarrhythmika		
Digoxin (P-gp-Substrat)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Digoxin: Die Digoxin-Konzentrationen im Serum sollten überwacht und als Grundlage für eine Titration der Digoxindosis verwendet werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol und Norethindron (CYP3A4/5-Substrate)	Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Ethinylestradiol und Norethindron: keine Dosisanpassung erforderlich.
Antitussiva		
Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Dextromethorphan: keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen / Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	C _{max} : ↓ 2 %	
Benzodiazepine		
Midazolam (CYP3A4/5-Substrat)	Orales Midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Midazolam: sorgfältige Überwachung der klinischen Anzeichen und Symptome empfohlen sowie, falls erforderlich, Reduzierung der Dosis.
Gichtmittel		
Colchicin (P-gp-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Colchicin-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte.
Natürliche Produkte		
Coffein (CYP1A2-Substrat)	Coffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Coffein: keine Dosisanpassung erforderlich.
Raucherentwöhnungsmittel		
Bupropion (CYP2B6-Substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-Induktion)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Bupropion: Erhöhung der Dosis, falls notwendig.

NNRTI = nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, P-gp = P-Glykoprotein

^{a)} Verringerung der mittleren Talspiegelwerte in %

^{b)} Indinavir wurde nur nach Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Isavuconazol untersucht.

AUC_{inf} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach Extrapolation gegen unendlich;

AUC_{tau} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve während des 24-Stunden-Dosisintervalls im Fließgleichgewicht; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; C_{min,ss} = Talspiegel im Fließgleichgewicht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von CRESEMBA bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

CRESEMBA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine schwere oder möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektion vor. In diesem Fall kann Isavuconazol angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für den Fetus überwiegt.

Frauen im gebärfähigen Alter

CRESEMBA wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, 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.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Isavuconazol auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Isavuconazol 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.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Der in Tabelle 3-23 gezeigten Häufigkeit der Nebenwirkungen liegen Daten von 403 Patienten mit invasiven Pilzinfektionen zugrunde, die in Phase-3-Studien mit CRESEMBA behandelt wurden.

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 %).

Jene Nebenwirkungen, die am häufigsten zum permanenten Absetzen der CRESEMBA-Behandlung führten, waren Verwirrungszustand (0,7 %), akutes Nierenversagen (0,7 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (0,5 %), Konvulsion (0,5 %), Dyspnoe (0,5 %), Epilepsie (0,5 %), respiratorische Insuffizienz (0,5 %) und Erbrechen (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-23 sind die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen auftretenden Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie, Thrombozytopenie [^] , Panzytopenie [^] , Leukopenie [^] , Anämie [^]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit [^]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypokaliämie, verminderter Appetit
Gelegentlich	Hypomagnesiämie, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie, Mangelernährung [^]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Delirium [^]
Gelegentlich	Depression, Insomnie [^]
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Somnolenz
Gelegentlich	Konvulsion [^] , Synkope, Schwindel, Parästhesien [^] Enzephalopathie, Präsynkope, periphere Neuropathie, Geschmacksstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie [^] , Palpitationen Vorhofflattern, Verkürzung des QT-Intervalls im EKG, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Thrombophlebitis [^]
Gelegentlich	Kreislaufkollaps, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe [^] , akute respiratorische Insuffizienz [^]
Gelegentlich	Bronchospasmus, Tachypnoe, Hämoptyse, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerzen [^]
Gelegentlich	Dyspepsie, Obstipation, aufgetriebener Leib
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Leberwerte ^{^#}
Gelegentlich	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag [^] , Pruritus

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Gelegentlich	Petechien, Alopezie, Medikamentenausschlag, Dermatitis [^]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Thorakale Schmerzen [^] , Müdigkeit
Gelegentlich	Unwohlsein, Asthenie

[^] Gibt an, dass geeignete bevorzugte Begriffe zu einem medizinischen Konzept gruppiert wurden.

Siehe nachfolgenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Der Begriff „Delirium“ beinhaltet auch Reaktionen eines Verwirrungszustandes.

„Erhöhte Leberwerte“ beinhaltet erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzyme, anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, anomale Leberfunktionstests und erhöhte Transaminasen.

Auswirkungen auf Laborwerte

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie mit 516 Patienten mit invasiver, durch Aspergillus-Arten oder andere Fusarien ausgelöster Pilzinfektion wurden bei 4,4 % der Patienten, die CRESEMBA erhielten, auf mehr als das 3-Fache des oberen Normgrenzwerts (> 3 x ULN) erhöhte Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase) gemeldet. Bei 1,2 % der Patienten, die Isavuconazol erhielten, traten deutlich erhöhte Lebertransaminasen-Werte von > 10 x ULN auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Symptome

In einer QT-Studie traten bei CRESEMBA-Dosierungen, die über der therapeutischen Dosis lagen (entsprechend 600 mg Isavuconazol/Tag), im Vergleich zur Dosisgruppe mit therapeutischer Dosierung (entsprechend 200 mg Isavuconazol/Tag) unter anderem folgende Symptome häufiger auf: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, Diarrhö, orale Hypästhesie, Erbrechen, Hitzewallungen, Angst, Ruhelosigkeit, Palpitationen, Tachykardie, Photophobie und Arthralgie.

Behandlung einer Überdosierung

Isavuconazol wird durch eine Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert. Es gibt kein spezifisches Antidot für Isavuconazol. Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Assessment Reports (EPAR) von Isavuconazol (Cresemba®) enthält keinen Anhang IIb [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Assessment Reports (EPAR) von Isavuconazol (Cresemba®) enthält keinen Anhang IV[2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der Tabelle 3-24 dargestellten Maßnahmen.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Abnormale Leberfunktion oder Hepatitis	<p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Erhöhte Lebertransaminasen</u> In klinischen Studien wurde über erhöhte Lebertransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen der Lebertransaminasen haben nur in seltenen Fällen ein Absetzen von CRESEMBA erforderlich gemacht. Je nach klinischer Indikation ist eine Überwachung der Leberenzyme in Erwägung zu ziehen.</p> <p><u>4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p><u>Auswirkungen auf Laborwerte</u> In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie mit 516 Patienten mit invasiver, durch Aspergillus-Arten oder andere Fusarien ausgelöster Pilzinfektion wurden bei 4,4 % der Patienten, die CRESEMBA erhielten, auf mehr als das 3-Fache des oberen Normgrenzwerts (> 3 x ULN) erhöhte Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase) gemeldet. Bei 1,2 % der Patienten, die Isavuconazol erhielten, traten deutlich erhöhte Lebertransaminasen-Werte von > 10 x ULN auf.</p>	Keine
Infusionsbedingte Reaktion	<p><u>6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Verdünnung und Anwendung</u> Nach der Rekonstitution muss der gesamte Inhalt des rekonstituierten Konzentrats aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel gegeben werden, der mindestens 250 ml Injektionslösung – Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose-Lösung 50 mg/ml (5 %) – enthält. Die Infusionslösung enthält ca. 1,5 mg/ml Isavuconazoniumsulfat (entspricht etwa 0,8 mg Isavuconazol pro ml). Nach der weiteren Verdünnung des rekonstituierten Konzentrats sind in der verdünnten Lösung möglicherweise feine, weiße bis durchsichtige Isavuconazol-Partikel vorhanden, die sich nicht absetzen (diese werden jedoch mithilfe der Inline-Filtration entfernt). Die verdünnte Lösung sollte vorsichtig durchmischt werden; alternativ kann auch der Beutel gerollt werden, um die Bildung von Partikeln zu minimieren. Unnötige Erschütterungen oder heftiges Schütteln der Lösung sollten vermieden werden. Die Infusionslösung muss über ein Infusionsbesteck mit</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Inline-Filter (Porengröße 0,2 µm bis 1,2 µm) aus Polyethersulfon (PES) gegeben werden.</p> <p>Isavuconazol sollte nicht gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen über denselben Zugang oder dieselbe Kanüle infundiert werden.</p> <p><u>4.2. Dosierung und Art der Anwendung (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Art der Anwendung</u> Zur intravenösen Anwendung.</p> <p>Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels</p> <p>Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen 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-Filter mit Mikroporenmembran aus Polyethersulfon (PES) mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm angewendet werden. CRESEMBA darf ausschließlich als intravenöse Infusion angewendet werden.</p> <p>Genaue Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von CRESEMBA vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.</p> <p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Infusionsreaktionen</u> Über Infusionsreaktionen wie z. B. Hypotonie, Dyspnoe, Schwindel, Parästhesien, Übelkeit und Kopfschmerzen während der intravenösen Anwendung von Isavuconazol wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn derartige Reaktionen auftreten, muss die Infusion abgebrochen werden.</p>	
	<p><u>4.8 Nebenwirkungen (Fachinformation Cresemba®)</u> Hypotonie, Dyspnoe, Schwindel, Parästhesien, Übelkeit, Kopfschmerzen sind als arzneimittelbedingte Nebenwirkung aufgeführt</p>	
Arrhythmie aufgrund von QT-Verkürzung	<p><u>4.3 Gegenanzeigen (Fachinformation Cresemba®)</u> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Kardiovaskuläre Wirkungen:</u> <u>Verkürzung des QT-Intervalls</u></p> <p>CRESEMBA ist bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei einer QT-Studie an gesunden menschlichen Probanden führte Isavuconazol zu einer konzentrationsabhängigen Verkürzung des QTc-Intervalls. Bei Anwendung des 200-mg Dosierungsschemas betrug die Differenz der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Squares Mean; LSM) zu Placebo 13,1 ms 2 Stunden nach Gabe der Dosis [90%-KI: 17,1; 9,1 ms]. Eine Steigerung der Dosis auf 600 mg führte zu einer LSM-Differenz zu Placebo von 24,6 ms 2 Stunden nach Gabe der Dosis [90%-KI: 28,7; 20,4 ms].</p> <p>Es ist Vorsicht geboten, wenn Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verkürzen (wie z. B. Rufinamid), CRESEMBA verschrieben werden soll.</p> <p><u>4.8 Nebenwirkungen (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p>Verkürzung des QT-Intervalls im EKG ist als eine gelegentlich auftretende arzneimittelbedingte Nebenwirkung aufgeführt.</p>	
Schwere Hautreaktionen	<p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Schwere Hautreaktionen</u></p> <p>Es wurde über schwere Hautreaktionen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, während der Behandlung mit Azol-Antimykotika berichtet. Wenn bei einem Patienten schwere Hautreaktionen auftreten, muss CRESEMBA abgesetzt werden.</p> <p><u>4.8 Nebenwirkungen (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p>Ausschlag ist als eine häufig auftretende arzneimittelbedingte Nebenwirkung aufgeführt</p>	Keine
Teratogenität	<p><u>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von CRESEMBA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>bekannt.</p> <p>CRESEMBA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine schwere oder möglicherweise lebensbedrohliche Pilzinfektion vor. In diesem Fall kann Isavuconazol angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für den Fetus überwiegt.</p> <p><u>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p>Bei Ratten und Kaninchen wurde Isavuconazol bei systemischen Expositionen unterhalb der therapeutischen Dosis mit einem dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz skelettaler Anomalien (überzählige rudimentäre Rippen) bei den Nachkommen in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde darüber hinaus ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von Verschmelzungen des Jochbogens festgestellt (siehe Abschnitt 4.6).</p> <p>Bei Verabreichung von Isavuconazoniumsulfat an Ratten in einer Dosierung von 90 mg/kg/Tag (das 2,3-Fache der Erhaltungsdosis [200 mg] beim Menschen in mg/m²/Tag) während der Trächtigkeit bis zur Entwöhnungsphase zeigte sich eine erhöhte perinatale Mortalität der Rattenjungen. In utero hatte die Exposition gegenüber der aktiven Substanz, Isavuconazol, keine Auswirkungen auf die Fertilität der überlebenden Rattenjungen.</p>	
Effekt auf Kinder die Isavuconazol über die Muttermilch aufgenommen haben	<p><u>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Isavuconazol/ Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Das Stillen soll während der Behandlung mit CRESEMBA unterbrochen werden.</p> <p><u>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p>Nach intravenöser Verabreichung von mit ¹⁴C markiertem Isavuconazoniumsulfat bei säugenden Ratten wurde radioaktive Markierungssubstanz in der Milch wiedergefunden.</p>	Keine
Resistenzmechanismen	<u>4.2. Dosierung und Art der Anwendung</u>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><u>(Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p>Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>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).</p> <p><u>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</u> <u>(Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Resistenzmechanismen</u></p> <p>Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Triazol-Antimykotika trat bei Mutationen der cyp51A- und cyp51B-Gene von Pilzen auf, die für das Zielprotein Lanosterol-14-alpha-Demethylase codieren, welches an der Biosynthese von Ergosterol beteiligt ist. Es wurde über Pilzstämme mit reduzierter Empfindlichkeit in vitro gegenüber Isavuconazol berichtet und eine Kreuzresistenz mit Voriconazol und anderen Triazol-Antimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Grenzwerte</u></p> <p>MHK-Grenzwerte des EUCAST sind für die folgenden Arten definiert (S: empfindlich, R: resistent):</p> <p>Aspergillus fumigatus: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l Aspergillus nidulans: S ≤ 0,25 mg/l, R > 0,25 mg/l Aspergillus terreus: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l</p> <p>Derzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Festlegung klinischer Grenzwerte für die anderen Aspergillus-Arten vor.</p>	
Off-label Gebrauch	<p><u>4.1 Anwendungsgebiete (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p>CRESEMBA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasiver Aspergillose • Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) <p>Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.</p> <p><u>4.2. Dosierung und Art der Anwendung</u> <u>(Fachinformation Cresemba®)</u></p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von CRESEMBA bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>	
Anwendung bei Patienten <18 Jahre	<p><u>4.1 Anwendungsgebiete (Fachinformation Cresemba®)</u> CRESEMBA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasiver Aspergillose • Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) <p>Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.</p> <p><u>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CRESEMBA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der invasiven Aspergillose und zur Behandlung der Mukormykose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>	Keine
Gebrauch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p><u>4.2. Dosierung und Art der Anwendung(Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u> Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung(Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Schwere Leberfunktionsstörung</u> 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. Diese Patienten sollten hinsichtlich einer möglichen Arzneimitteltoxizität sorgfältig überwacht werden. Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><u>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u></p> <p>Nachdem bei 32 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A) und 32 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation B) (16 intravenös und 16 oral behandelte Patienten je Child-Pugh-Klasse) eine Einzeldosis mit 100 mg Isavuconazol angewendet wurde, erhöhte sich der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LSM) der systemischen Exposition (AUC) im Vergleich zu 32 gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion, die dasselbe Alter und dasselbe Körpergewicht hatten, um 64 % in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation A und um 84 % in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation B. Die mittleren Plasmakonzentrationen (C max) waren in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation um 2 % und in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation B um 30 % geringer. Anhand der populationspezifischen pharmakokinetischen Auswertung bezüglich Isavuconazol bei gesunden Probanden bzw. bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung konnte gezeigt werden, dass die Populationen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine 40 % bzw. 48 % niedrigere Isavuconazol-Clearance (CL) als die gesunde Population aufwiesen.</p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>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 4.2 und 4.4.</p>	
Wirksamkeit in asiatischen Patienten mit invasiver Aspergillose	<p>Nicht vorgeschlagen.</p> <p>Der Antragssteller beabsichtigt weitere Informationen bzgl. der Pharmakovigilanz zu generieren um zu ermitteln, inwiefern Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind.</p>	Keine
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Isavuconazol-Behandlung von mit Mucorales infizierten	<p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Fachinformation Cresemba®)</u></p> <p><u>Beschränkung der klinischen Daten</u></p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Patienten	<p>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><u>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</u> (Fachinformation Cresemba®)</p> <p><u>Behandlung der Mukormykose</u></p> <p>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 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</p>	

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	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).	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig ergeben sich keine weiteren von den unter Abschnitt 3.4.1 - 3.4.4 genannten abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Fachinformation [1] und den EPAR [2] des zu bewertenden Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Basilea Medical Ltd (2015): Isavuconazol (Cresemba®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

2. European Medicines Agency (2015): Assessment report - Cresemba. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf.