

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA[®])

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Modul 3 B

Mukormykose

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

Stand: 09.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen	20
Tabelle 3-2: Analyse der Krankenkassenroutinedaten: Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose B46.- (Zygomycose) Mukormycose für 2009 – 2013.....	22
Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Prävalenz/Inzidenz für die GKV	23
Tabelle 3-4: Diagnosedaten der Krankenhäuser für Mukormycose (Zygomycose) ab 2009 [33]	24
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz/Inzidenz der Mukormycose innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland	25
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels.....	39
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient pro Jahr	41
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit und Zusatzkosten pro Patient pro Jahr	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	45
Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe	46
Tabelle 3-17: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr.....	47
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)	48
Tabelle 3-19: Stationäre und ambulante Versorgungsanteile von Isavuconazol (Cresemba®)	51
Tabelle 3-20: Wechselwirkungen.....	62
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit.....	72
Tabelle 3-22: Risk-Management-Plan	76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMT	Knochenmarktransplantation (bone marrow transplant)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (engl.: hematopoietic stem cell transplantation)
IU	International Unit
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
NRZMyk	Nationales Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen
RKI	Robert-Koch-Institut

SGB	Sozialgesetzbuch
SSB	Sprechstundenbedarf
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 0)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- 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 im Anwendungsgebiet B mit folgender Indikation zugelassen:

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

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

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

Am 04. Juni 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 Mukormykose 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 B 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 B erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie. Es handelt sich um die einarmige offene Studie VITAL (9766-CL-0103).

Studie VITAL (9766-CL-0103)

Die Studie VITAL (9766-CL-0103) enthält Patienten mit einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen¹ invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze. Ferner umfasst sie die Patienten mit einer möglichen, wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben, sowie Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose. Ein Teil der Patientenpopulation mit Pilzerkrankungen, verursacht durch Mucorales-Pilze (mITT-Mucorales), war refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B.

Derzeit gibt es in Deutschland kein zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet B, weshalb eine aktiv-kontrollierte Studie gegen einen systemischen Therapiestandard nicht möglich ist. Eine einarmige Studie stellt deshalb einen adäquaten Studienansatz zur Untersuchung des Effekts von Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet B dar. Die Studie VITAL (9766-CL-0103) ist bisher auch die einzige klinische Studie im Anwendungsgebiet B, d. h. bei erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

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 [4].

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.

¹ Die Beschreibung der Diagnosekriterien der invasiven Pilzerkrankungen entspricht den Kriterien der EORTC/MSG (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group) aus 2008 und ist ausführlich im Modul 4 beschrieben.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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) [5]. 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 [4].

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 3.1.2 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): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®).
2. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. [Zugriff: 20.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169714.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. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-043/044 - Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose/der Mukormykose.
5. European Medicines Agency (2015): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report - Cresemba.

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.

Die Erkrankung Mukormykose

Die Gattung *Mucor* (lat. Schimmel), auch Kopfschimmel oder Köpfchenschimmel genannt, gehört der Ordnung Mucorales, den fadenförmigen Pilzen, an und ernährt sich hauptsächlich von totem organischen Material [1]. Mucorales kommen weltweit vor und haben keinen spezifischen Lebensraum, allerdings bevorzugen sie feuchtwarmes Klima und treten aufgrund dessen vermehrt in tropischen Zonen auf [2]. Die meisten Arten sind für den (gesunden) Menschen ungefährlich [3].

Die Pilzsporen werden über die Luft verbreitet und können sowohl über den respiratorischen Weg als auch über Hautkontakt, das Eintreten in großen Wunden oder die Nahrungsaufnahme in den menschlichen Organismus gelangen. Wenn lebendes Gewebe aufgrund eines defekten Immunsystems durch Pilze infiziert wird spricht man von einer Mykose. Eine Infektion durch Mucorales wird Mukormykose oder auch Zygomycose genannt. Mukormykose ist eine lebensgefährliche Erkrankung, die Organe und Blutgefäße befällt und Thrombosen verursacht, die wiederum Infarkte in den betroffenen Geweben und Organen auslösen und zum Tode führen können [3-5]. Zygomyceten, auch Mukormyceten genannt, infiltrieren das Gewebe besonders schnell und können sehr rasch zum Tode führen. Daher sind eine frühe Erkennung einer Mykose und die Identifizierung der Spezies besonders wichtig für eine therapeutische Behandlung [5].

In der Regel treten Mykosen bei immungeschwächten Patienten auf. Primär 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 [5]. Mukormykosen treten im Vergleich zu andern invasiven Mykosen deutlich seltener und spezifisch bei hämatologischen Patienten, Transplantierten, schlecht eingestellten Diabetikern oder Dialysepatienten auf [5].

Die klinische Manifestation der Mykose ist abhängig von der Grunderkrankung und kann kutan, rhinocerebral (besonders Diabetes mellitus), pulmonal (meist bei Leukämie), enteral (besonders bei Ernährungsstörungen), gastrointestinal, korneal (meist nach Läsionen) oder

auch disseminierend auftreten, wobei die Nebenhöhlen, Lunge und Haut am häufigsten betroffen sind [1, 3, 6].

Das Erscheinungsbild der Mukormykose ähnelt oft anderen invasiven Pilzinfektionen [6]. Kutane Mukormykosen sind häufig assoziiert mit Trauma oder Verbrennungen, aber auch iatrogene Faktoren, wie z. B. Operationstrauma und die Verwendung von kontaminierten Bandagen, Heftpflaster oder zentralen Venenkathetern, gelten als Risikofaktoren [6-8]. Das typische Erscheinungsbild ist ein nekrotischer Schorf mit umgebenden Erythem und Verhärtung [6].

Die rhinocerebrale Mukormykose hat eine Vielzahl von klinischen Erscheinungsbildern [9] und ist eine charakteristischste Ausprägung bei Patienten mit Diabetes mellitus, obwohl sie auch bei Empfängern von hämatopoetischen Stammzellen oder Organtransplantationen auftritt [6]. Zwar ähneln die Symptome denen der Nebenhöhlenentzündung, wie z. B. Fieber und Gesichtsschmerzen, aber der schwarze nekrotische Gesichtsschorf ist charakteristisch für eine rhinocerebrale Mukormykose, obwohl seine Abwesenheit nicht die Möglichkeit einer Mukormykose ausschließt.

Patienten mit pulmonaler Mukormykose haben häufig unspezifische Symptome, die nicht leicht von denen der pulmonalen Aspergillose unterschieden werden können, wie hohes Fieber, Husten, Dyspnoe und pleuritische Schmerzen in der Brust. Sie tritt am häufigsten bei Patienten mit Neutropenie auf [6].

Gastrointestinale Mukormykosen treten viel seltener auf [6, 9]. Sie entstehen über die Aufnahme von Mukorsporen in Lebensmitteln, wie z. B. durch fermentierte Milch und getrocknete Brotprodukte [6], und können dadurch im Magen Geschwüre, Blutungen oder Perforationen hervorrufen [9].

Wenn der Pilz sich von einem Organ auf ein anderes ausbreitet (z. B. von den Tonsillen auf die Lunge oder von den Nasennebenhöhlen auf das Gehirn) wird von einer disseminierten Mukormykose gesprochen. Die Symptome sind folglich sehr unterschiedlich.

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

Diagnose der Mukormykose

Die Diagnose einer Mukormykose erweist sich oft als schwierig, da die Sicherung der Diagnose mittels Gewebeuntersuchung und/oder Kultur erfolgt und es zusätzlich keine spezifischen serologischen Tests gibt. In vielen Fällen wird die Diagnose daher erst post mortem gestellt [5].

Für eine aussagekräftige Diagnose sind sowohl Lokalisation der Probenentnahme als auch die Probenmenge entscheidend [5], 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 [10] 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. Biopsie der Lunge oder anderer Organe) [5].

Durch die mikroskopische Betrachtung kann im ersten Schritt sehr schnell zwischen Hefe- und Fadenpilz unterschieden werden. Liegen dichotome Verzweigungen und Septen vor handelt es sich meistens um Aspergillen, wogegen Mukormyketen 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 [5].

Eine wahrscheinliche Diagnose liegt vor, wenn der Patient relevante Risikofaktoren für eine Mukormykose aufweist, klinische Symptome bzw. CT-(Computertomographie) Befunde auf die Erkrankung hinweisen und zusätzlich mikrobiologische Evidenz für das Vorliegen einer Mukormykose vorhanden ist aus einer Kultur aus nicht sterilem Material (z.B. aus Sputum oder den Nasennebenhöhlen). Nichtkulturelle Verfahren, wie z. B. der Galactomannan Serumtest spielen zur Diagnosesicherung der Mukormykose keine Rolle, so dass die Diagnose der Mukormykose durch Histologie oder Kultur gestellt werden muss [3, 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 Mukormykose.

Charakterisierung der Zielpopulation von Isavuconazol (Cresemba®) für Mukormykose

Gemäß der Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba®) lautet das Anwendungsgebiet:

„Cresemba® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- [...]
- Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.“ [11]

Die Zielpopulation umfasst also erwachsene Patienten, die eine Mucorales-Infektion haben und die entweder refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B sind. Darüber hinaus können erwachsene Patienten berücksichtigt werden, für die die Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Dies könnten z. B. Patienten mit

Nierenfunktionsstörungen sein oder Patienten, die eine orale Therapie zur Nachbehandlung erhalten sollen, damit sie aus dem Krankenhaus entlassen werden können.

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 Mukormykose ist eine seltene Erkrankung mit einem drastischen Krankheitsverlauf und einer hohen Mortalität [12]. Eine unbehandelte Mukormykose verläuft fast immer tödlich und selbst bei geeigneter medizinischen Behandlung ist die Sterblichkeit erheblich [13]. Mukormyzen infiltrieren das Gewebe besonders schnell und können sehr rasch zum Tode führen. Daher sind eine frühe Erkennung einer Mykose und die Identifizierung der Spezies besonders wichtig für eine gezielte therapeutische Behandlung [5].

Insgesamt sind die derzeit verfügbaren Möglichkeiten einer Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Mukormykose sehr begrenzt. Patienten mit Mukormykose benötigen häufig umfangreiche chirurgische Eingriffe, wie z. B. das Abtragen von nekrotischem Gewebe (Debridement), die ergänzend zu einer antimykotischen, systemischen Therapie angewandt werden. Das chirurgische Debridement kann während der antimykotischen, systemischen Therapie auch mehrfach durchgeführt werden, sofern es die Situation zulässt. Eine aggressive Mukormykose-Infektion kann bei Überlebenden zu Blindheit, Gesichtsentstellungen, Amputationen, Lähmungen, Pneumonektomie und im Falle einer beidseitigen Nieren-Mukormykose, die Entfernung von einer oder beiden Nieren, zur Folge haben [9].

Amphotericin B ist der einzige zugelassene Wirkstoff zur Behandlung einer Mukormykose, der jedoch für die zugelassene Population von Isavuconazol keine therapeutische Option ist. Behandlungsleitlinien empfehlen weiterhin die Verordnung von Posaconazol, das jedoch nicht für die Behandlung von Mukormykose zugelassen ist [13-15].

Chirurgisches Debridement

Patienten mit invasiven Pilzinfektionen benötigen häufig umfangreiche chirurgische Eingriffe, wie z. B. das Abtragen von nekrotischem Gewebe (Debridement), die ergänzend zu einer antimykotischen systemischen Therapie angewandt werden [2, 7, 9]. Chirurgische Verfahren sind jedoch nicht ausreichend um eine Mukormykose ursächlich zu behandeln und überwiegend 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 Erregernachweis.

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

Systemische medikamentöse Therapien

Für die Behandlung von Mukormykose bei erwachsene Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, ist keine zugelassene medikamentöse Therapie verfügbar (s. Modul 2 Abschnitt 2.1.2). In den Leitlinien wird lediglich der Off-Label-Einsatz von Posaconazol, mit dem Hinweis auf die begrenzte Evidenzlage, empfohlen [13-15].

Grundsätzlich ist festzustellen, dass im definierten Anwendungsgebiet bei Patienten bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, Isavuconazol (Cresemba[®]) die einzige zugelassene medikamentöse Therapie ist, die eine systemische und ursächliche Behandlung der Mukormykose erlaubt.

Weitere eingesetzte Antimykotika ohne Wirkung gegen Mukormyzenen, insbesondere Voriconazol, stehen auch im Zusammenhang mit Durchbruchinfektion mit Mucorales. Verschiedene Berichte zeigen eine Verbindung zwischen der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Malignitäten und Stammzellentransplantierte mit einer erhöhten Inzidenz von Mukormykosen [6, 16].

Therapeutischer Wert von Isavuconazol (Cresemba[®]) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mukormykose

Isavuconazol (Cresemba[®]) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Isavuconazol (Cresemba[®]) ist verfügbar als Tablette und Pulver zur Herstellung einer intravenösen Lösung.

Innerhalb des Anwendungsgebietes ist Isavuconazol (Cresemba[®]) die einzige antimykotische systemische medikamentöse Therapie zur ursächlichen Behandlung der Erkrankung. Über chirurgisches Debridement hinaus, welches als Begleittherapie einer systemischen antimykotischen Therapie einzustufen ist, sind keine weiteren nicht-medikamentösen Verfahren verfügbar. Ergänzend lässt sich das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Isavuconazol (Cresemba[®]) wie folgt beschreiben:

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.

2. Isavuconazol (Cresemba[®]) verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil, insbesondere im Bereich Nephrotoxizität.
3. Möglichkeit der oralen Behandlung, was von besonderer Bedeutung für die Langzeitbehandlung ist, welche viele Patienten benötigen, deren Grunderkrankung eine anhaltende Immunsuppression impliziert.

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 erwachsene Patienten in einem Jahr insgesamt an Mukormykose erkrankt sind, wogegen die Inzidenz die Anzahl an Neuerkrankungen in einem Jahr wiedergibt. Da die Sterblichkeitsrate bei invasiven Pilzerkrankungen, darunter auch Mukormykose, hoch ist [5, 17] 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 Pilzerkrankung 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 die das 18 Lebensjahr vollendet haben, der Zielpopulation entsprechen.

Prävalenz/Inzidenz der Mukormykose

Angaben aus der Literatur

Isavuconazol (Cresemba[®]) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist [11]. Die Mukormykose tritt weitestgehend bei immunsupprimierten Patienten, wie z. B. hämatologisch-onkologischen Patienten, Patienten mit fortgeschrittener Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Organtransplantierte, aber auch operativ behandelten Patienten, auf.

Aufgrund der seltenen Form der invasiven Pilzinfektion gibt es keine aussagekräftige, zusammenfassende und aktuelle Literaturangabe zur Epidemiologie der Mukormykose. Daher wurde für die Bewertung der Prävalenzrate für die Mukormykose eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde eine orientierende Recherche in PubMed mit den Suchbegriffen „(Mucormycosis or zygomycosis) and prevalence“ vorgenommen. Die identifizierten Publikationen (s. Beschreibung der Informationsbeschaffung Abschnitt 3.2.6) wurden im ersten Schritt im Titel und Abstract nach Prävalenzraten 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

Bitar et al. analysierten Krankenhausdaten aus Frankreich, um eine bevölkerungsbasierte Inzidenz der Zygomycose und die Trends über einen Zeitraum von 10 Jahren auf nationaler Ebene in Frankreich abzuschätzen. Die Daten zeigten eine zunehmende Inzidenz von 0,7 pro 1 Million im Jahr 1997 auf 1,2 pro 1 Million Einwohner im Jahr 2006 ($p < 0,001$). Die zunehmende Inzidenz wird u. a. mit der verbesserten Diagnosemöglichkeit und steigenden Diagnoserate im Krankenhaus diskutiert [18]. In einer aktuelleren Publikation von Bitar et al. wurde für das Jahr 2010 eine Rate von 0,12 Fälle auf 100 000 Einwohner geschätzt [19].

Torres-Narbona et al. konnten in einer multizentrischen bevölkerungsbezogenen Studie in Spanien für das Jahr 2005 eine Inzidenzrate für Zygomycose von 0,62 pro 100 000 Krankenhauseinweisungen identifizieren, die nach ihren Berechnungen einer Inzidenzrate von 0,43 pro 1 Million Einwohner entspricht [8].

Rees et al. untersuchten in dem Zeitraum 1992 – 1993 in einer multizentrischen, bevölkerungsbezogenen Studie aus den USA (San Francisco Bay Area) mit Hilfe von Laborüberwachungen invasive Pilzinfektionen. Die kumulative Inzidenz für Zygomycose war 1,7 pro 1 Million Einwohner pro Jahr. Die häufigsten vorliegenden Grunderkrankungen bei invasiven Pilzinfektionen waren HIV-Infektion (47,4%), hämatologische Malignität (14,7%), Diabetes mellitus (9,9%) und chronischen Lungenerkrankungen (9,3%) [20].

Klimko et al. betrachteten die Prävalenz der Mukormykose 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 0,16 Fälle pro 100 000 Einwohner geschlossen [21].

In der öffentlichen Zusammenfassung der Orphan Drug Designation der EMA für Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet Mukormykose [4] wird nach Angaben des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) eine Inzidenzrate von 0,6 pro 100 000 EU-Einwohner angegeben, was unterhalb der zulässigen Grenze für eine Orphan Drug Designation (5 Personen in 10 000) liegt. Aufgrund der wenigen Datenquellen wurde diese

Quelle verwendet, obwohl sie nicht auf die Primärliteratur verweist und man von einer Überschätzung der Inzidenzrate ausgeht.

Ausgeschlossene Literaturangaben

Roden et al. durchsuchten in der englischsprachigen Literatur (ab 1885) Inhalte mit Zygomycose und analysierten 929 geeignete Case Reports. In der Auswertung waren nur diejenigen Case Reports enthalten, in denen die zugrundeliegende Erkrankung, die Art der Infektion, die chirurgische und antimykotische Behandlung und das Überleben beschrieben wurde [22]. Aufgrund der breiten Zeitspanne, die bis 1885 zurückführt, und der Heterogenität der Einzelfälle (Case Reports) in Bezug auf die Grunderkrankung, lässt sich keine, für den heutigen deutschen Versorgungskontext geeignete, allgemeine Prävalenzrate aus dieser Publikation ableiten. Sie wird im Weiteren deshalb nicht näher berücksichtigt.

Rodriguez-Tudela et al. haben alle veröffentlichten Publikationen zur Epidemiologie über Pilzinfektionen für Spanien betrachtet. Für Mukormycose wurden 0,04 Fälle auf 100 000 Einwohner geschätzt [23], die auf der Publikation von Torres-Narbona et al. beruht [8]. Rodriguez-Tudela et al. liefern keine neuen epidemiologischen Erkenntnisse und werden nicht weiter berücksichtigt.

Warnock et al. berichten über ein bevölkerungsbasiertes Überwachungsprogramm in der San Francisco Bay Area von 1992 – 1993, das eine jährliche Inzidenzrate von Zygomycose auf 0,17 Fälle pro 100 000 Einwohner zeigt [24]. Diese Angaben basieren auf der bereits genannten Publikation von Rees et al. [20] und stellen keine neue zusätzliche Evidenz dar.

Petrikos et al. stellen die Prävalenz zur Mukormycose in einer aktuelleren Publikation aus 2012 [6] anhand einer Vielzahl von Quellen zusammen, allerdings handelt es sich hierbei um die bereits dargestellten Studien aus Frankreich, Spanien und USA [8, 18, 20]. Sie beinhaltet keine neuen epidemiologischen Erkenntnisse und wird nicht weiter berücksichtigt.

Osmanov und Denning geben für Mukormycose eine Inzidenzrate von 0,2 Fälle pro 100 000 Einwohnern in der Ukraine an [25]. 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.

Neben der Literaturrecherche hat Basilea auch nach öffentlichen Datenquellen bzw. Datenbanken gesucht, die einen Hinweis zur Epidemiologie geben könnten. Das Onlineportal orpha.net (www.orpha.net), das von der EU-Kommission geführt wird, veröffentlicht Angaben zu seltenen Erkrankungen. Mukormycose bzw. Zygomycose (B46.-) wird als seltene Erkrankung bei orpha.net geführt, nennt jedoch keine Zahlen für die Prävalenz oder Inzidenz zur Mukormycose [26].

Fazit zu Angaben aus der Literatur

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

Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Inzidenzrate Mukormykose
Frankreich	Bitar et al. [18, 19]	0,07 – 0,12 auf 100 000 Einwohner
Spanien	Torres-Narbona et al. [8]	0,04 auf 100 000 Einwohner
USA	Rees et al. [20]	0,17 auf 100 000 Einwohner
Russland	Klimko et al. [21]	0,16 auf 100 000 Einwohner
EU	EMA [4]	0,6 auf 100 000 Einwohner

In der tabellarischen Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen ergibt sich eine Untergrenze von 0,04 pro 100 000 Einwohner [8] und eine Obergrenze von 0,6 pro 100 000 EU-Einwohner [4]. Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die deutsche Bevölkerung (80 767 000 Einwohner [27]), so erhält man 32 – 484 Patienten mit Mukormykose. Berechnet man daraus die Anzahl der Patienten für die GKV (70 290 000 Versicherte [28]), so ergibt sich eine Spanne von **28 – 422** Patienten für die GKV.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zu den Patientendaten sehr heterogen sind. In der Publikation von Roden et al. musste der Nachweis der Infektion entweder histologisch oder durch Kulturen erfolgen [22], wogegen Bitar et al. aus Krankenhausdaten nach ICD-10 Kodierungen mit B46 (B46.0 bis B46.9) recherchierten [18, 19]. Torres-Narbona et al. führten eine Studie mit 50 Krankenhäusern durch und hatten Zugang zu den klinischen und mikrobiologischen Daten als Nachweis der Mukormykose für jeden Patienten [8]. Auch Rees et al. identifizierten Patienten mit Mukormykose anhand von mikrobiologischen Nachweisen [20].

Angesichts der sehr wenigen bzw. heterogenen Angaben in der Literatur hinsichtlich der Diagnose und vorliegenden Grunderkrankung und 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 Mukormykose für GKV-Versicherte vorzunehmen und ein möglichst realistisches Bild des Versorgungskontextes in Deutschland zu erhalten [29]. Aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankung wird in der Regel die Erstbehandlung einer invasiven Pilzerkrankung im stationären Bereich des Krankenhauses vorgenommen. 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 Mukormykose (Zygomycose) stehen dem Arzt laut ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification) [30] die Kodierung B46.- Zygomycose zur Verfügung.

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 [29]. Da die Mukormykose eine extrem seltene Erkrankung ist und sehr kleine Patientenzahlen im Datensatz zu erwarten sind, werden für die Datenauswertung die letzten 5 verfügbaren Jahre betrachtet.

Für die Analyse der Krankenkassenroutinedaten wurden Patienten mit einer gesicherten Haupt- oder Nebendiagnose mit Mukormykose (B46.-) im stationären Bereich pro Jahr für die Jahre 2009 – 2013 identifiziert.

Tabelle 3-2: Analyse der Krankenkassenroutinedaten: Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose B46.- (Zygomycose) Mukormykose für 2009 – 2013

Berichtsjahr	GKV-Versicherte			GKV-Versicherte im Datensatz ≥ 18 Jahre	GKV-Patienten mit der ICD-10 B46.- 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	2 (0,11)	63
2010	69803000	11585674	58217326	1768213	3 (0,17)	99
2011	69637000	11458684	58178316	1736633	2 (0,12)	67
2012	69704000	11422049	58281951	1187401	2 (0,17)	98
2013	69861000	11709284	58151716	1170339	2 (0,17)	99
Mittelwert						85
^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						

Die ausgewerteten Krankenkassenroutinedaten beinhalten erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Angesichts dessen 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) [31].

Im Weiteren wurde für jedes Berichtsjahr die Anzahl der Mukormykose-Patienten in Relation zur Grundmenge der analysierten GKV-Versicherten auf die erwachsenen (≥ 18 Jahre) GKV-Versicherten hochgerechnet. Es ergab sich von 2009 – 2013 ein Mittelwert von **85** GKV-Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose Mukormykose (B46.-) pro Jahr.

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 eine Prävalenz/Inzidenz. Es ist davon auszugehen, dass die Zahl der stationären Patienten mit Mukormykose deutlich höher ist als

aus der Auswertung der Haupt- und Nebendiagnosen zur Mukormykose (B46.-) abzulesen ist, aber angesichts der schwierigen Diagnosestellung nicht exakt zu ermitteln ist.

Prävalenz/Inzidenz für die GKV

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

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Prävalenz/Inzidenz für die GKV

Quelle	Prävalenz-/Inzidenz Mukormykose
Literatur	28 – 422 GKV-Patienten ^a
Gesundheitsforen Leipzig (GFL) Haupt- oder Nebendiagnose B46.-	85 GKV-Patienten (nur Erwachsene \geq 18 Jahre) ^b
Prävalenz/Inzidenz	28 – 422 GKV-Versicherte^a
^a Hochgerechnet auf 70 290 000 GKV-Versicherte (Quelle: BMG – Kennzahlen und Faustformeln, Versicherte Mitglieder (und Angehörige) 2015 (Stand Juni 2015))	
^b Mittelwert von GKV-Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose Mukormykose (B46.-) pro Berichtsjahr hochgerechnet auf erwachsene GKV-Versicherte (s. Tabelle 3-2) ²	

Die untere und obere Grenze der Prävalenz/Inzidenz werden durch die Angaben aus der Literatur definiert und liegen bei 28 – 422 Patienten. Die 85 GKV-Patienten aus der Auswertung der Krankenkassenroutinedaten (GFL) für Patienten im stationären Bereich mit einer gesicherten Haupt- oder Nebendiagnose für B46.- Zygomykose liegen innerhalb der identifizierten Spanne aus der Literatur.

Zusammenfassend wurde hier gezeigt, dass weder die Literatur noch öffentliche Quellen oder Auswertungen von Krankenkassenroutinedaten eine valide Aussage über die Prävalenz/Inzidenz der Mukormykose für Deutschland liefern. Zum einen ist es in diesen Quellen nicht möglich diejenigen Patienten zu identifizieren, für die eine Behandlung für Amphotericin B nicht angemessen ist, was wiederum die Spanne der Prävalenz/Inzidenz einschränken würde. Zum anderen sind die ermittelten Raten aufgrund der kleinen Ausgangszahlen, mit denen auf die Gesamtbevölkerung bzw. GKV-Patienten hochgerechnet wurden, sehr niedrig, wodurch sich sehr große Ungenauigkeiten ergeben. Insgesamt sind die Ergebnisse mit einer sehr großen Unsicherheit behaftet.

Weitere Betrachtungen: Krankenhausfälle in Deutschland

Vorüberlegungen zu den Krankenhausfällen

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 \geq 18 Jahre sind diese Berechnungen ausreichend. Eine Ungenauigkeit fällt bei der Betrachtung der Spanne für die Zielpopulation in der GKV nicht ins Gewicht.

Angesichts des lebensbedrohlichen Verlaufs der Mukormykose und der schwerwiegenden Grunderkrankung wird die Erstbehandlung der Mukormykose in der Regel 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 [32] entnommen. Sie bezieht sich auf die Meldungen zur Diagnosestatistik auf alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären Patienten. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) greift auf die Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes zu und gibt für die Jahre 2000 – 2013 insgesamt eine Spanne von 6 – 28 Krankenhausfällen mit der ICD-10-Kodierung B46.- Zygomykose an [33]. Eine Betrachtung der letzten 5 Jahre (2009 – 2013) zeigt eine Spanne von 14 – 28 Krankenhausfällen mit einer Diagnose B46.- Mukormykose.

Tabelle 3-4: Diagnosedaten der Krankenhäuser für Mukormykose (Zygomykose) ab 2009 [33]

ICD-10	Jahr				
	2009	2010	2011	2012	2013
B46.- Zygomykose	14	26	19	28	22

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 Mukormykose 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 Zygomykose in der Regel im Krankenhaus als Nebendiagnose gestellt wird.

Fazit zu Krankenhausfällen in Deutschland

Das Ergebnis der Recherche zeigt, dass die Krankenhausstatistik angesichts der stationären Krankenhausfälle mit der Hauptdiagnose B46.- Zygomykose nur bedingt die Prävalenz/Inzidenz für Mukormykose wiedergeben kann. Aus diesem Grund werden die Krankenhausfälle für Mukormykose aus den Diagnosedaten der Krankenhäuser nicht für die Herleitung der Inzidenzrate der GKV-Patienten herangezogen.

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 Mukormykose wie oben beschrieben der Inzidenz gleichgesetzt werden kann, wird hier die Änderung beider zusammengefasst und diskutiert. Dabei wurden die ermittelten Patientenzahlen aus der GKV (28 – 422 GKV-Patienten) umgerechnet auf eine Prävalenz/Inzidenz von 0,04 – 0,6 auf je 100 000 GKV-Versicherte.

Im Einzelnen ist 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 3-5: Entwicklung der Prävalenz/Inzidenz der Mukormykose innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
Prävalenz/Inzidenz	0,04 – 0,6 auf 100 000	0,04 – 0,6 auf 100 000	0,05 – 0,7 auf 100 000	0,05 – 0,8 auf 100 000	0,05 – 0,8 auf 100 000
GKV-Patienten ³	28 – 422	30 – 456	32 – 492	35 – 531	38 – 573

Viele Einflussfaktoren, insbesondere die Prävalenz der vorliegenden Grunderkrankung, können die Epidemiologie der invasiven Pilzkrankungen in jeglicher Weise beeinflussen. Bitar et al. hat für Frankreich in einer Zeitspanne von 2001 – 2010 einen jährlichen Anstieg der Inzidenz für invasive Pilzinfektionen, darunter auch für die Mukormykose, um ca. 7 – 8% beobachtet [19], 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 0,04 – 0,6 Fälle auf 0,05 – 0,8 Fälle je 100 000 GKV-Versicherte in Deutschland an. Bei gleichbleibender Zahl an GKV-Versicherten hieße das, dass die Zahl der GKV-Patienten von 28 – 422 im Jahr 2015 auf 38 – 573 im Jahr 2019 ansteigt. Ungeachtet dessen bleibt die Mukormykose 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 3-6 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

³ Unter der Annahme, dass die Anzahl der GKV-Versicherten konstant bleibt (70 290 000 GKV-Versicherte).

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 dem vorherigem Abschnitt 3.2.3 zu entnehmen.

Tabelle 3-6: 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®	28 – 422

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Mukormykose wurde wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Es ergibt sich eine Spanne von 28 – 422 Patienten mit einer Diagnose Zygomycose (ICD-10 B46.-). Diese Patienten sind grundsätzlich alle behandlungsbedürftig. Nach Abschnitt 3.2.1 umfasst die Zielpopulation von Isavuconazol (Cresemba®) erwachsene Patienten, die eine Mucorales-Infektion haben und sowohl refraktär als auch intolerant gegenüber Amphotericin B sind. Darüber hinaus können Patienten berücksichtigt werden, für die die Behandlung mit Amphotericin B kontraindiziert ist. Eine Aussage über die Anzahl an erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, kann angesichts der unsicheren Datenlage nicht getroffen werden. Daher wird im weiteren Verlauf des Dossiers mit einer eventuell überschätzten Patientenzahl in der Zielpopulation weitergearbeitet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.	beträchtlich	28 – 422

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 [11]. 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) [3] und weiteren Publikationen zur Epidemiologie [6, 8, 9, 13, 18-20, 22-24].

Die Zielpopulation für die Anwendung von Isavuconazol (Cresemba®) wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation [11] und der Niederschrift zum Beratungsgespräch charakterisiert [34].

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde. Zum einen wurde eine orientierte Recherche in PubMed durchgeführt (19. Oktober 2015). Es wurden die Suchbegriffe „(Mucormycosis or zygomycosis) and prevalence“ miteinander verknüpft und 511 Publikationen identifiziert. Relevante Publikationen zur Inzidenz der Mukormykose 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 repräsentativen Stichprobe von Krankenkassenroutinedaten vorgenommen [29]. Weiterhin wurden öffentliche Quellen, wie z. B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [33] und orpha.net [26], 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 [28] berücksichtigt.

Zusätzlich wurde auf relevante Publikationen [7, 9, 13] und die europäische Leitlinie [17] 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. Pschyrembel (2012): Klinisches Wörterbuch 2013. Berlin: Walter de Gruyter GmbH.
2. Perusquia-Ortiz AM, Vazquez-Gonzalez D, Bonifaz A (2012): Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG; 10(9):611-21; quiz 21-2.
3. NRZmyk (2014): Mucormykosen. [Zugriff: 21.07.2015]. URL: <http://www.nrz-myk.de/mucormykosen.html>.
4. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. [Zugriff: 20.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169714.pdf.
5. Lass-Flörl C (2015): Systematische Pilzinfektionen - Aktuelle Aspekte zur Prophylaxe und Therapie. Bremen (London, Boston): UNI-MED Verlag AG.
6. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP (2012): Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 54 Suppl 1:S23-34.
7. 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.
8. Torres-Narbona M, Guinea J, Martinez-Alarcon J, Munoz P, Gadea I, Bouza E, et al. (2007): Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. Journal of clinical microbiology; 45(6):2051-3.
9. 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.
10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards J, 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(12):1813-21.
11. Basilea Medical Ltd (2015): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®).
12. Ambrosioni J, Bouchuiguir-Wafa K, Garbino J (2010): Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: epidemiology and associated risk factors. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases; 14 Suppl 3:e100-3.
13. Wingard J (2006): Zygomycosis: Epidemiology and treatment options. Adv Stud Med; 6:526-30.
14. Leroux S, Ullmann AJ (2013): Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. Clinical

- microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 19(12):1115-21.
15. 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.
 16. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR (2004): Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *The New England journal of medicine*; 350(9):950-2.
 17. 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.
 18. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. (2009): Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerging infectious diseases*; 15(9):1395-401.
 19. 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.
 20. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL (1998): The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 27(5):1138-47.
 21. 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.
 22. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. (2005): Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 41(5):634-53.
 23. 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.
 24. Warnock DW (2007): Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai zasshi = Japanese journal of medical mycology*; 48(1):1-12.
 25. Osmanov A, Denning DW (2015): Burden of serious fungal infections in Ukraine. *Mycoses*; 58 Suppl 5:94-100.
 26. orpha.net (2015): Zygomycosis. [Zugriff: 14.07.2015]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11044&Disease_Disease_Search_disease_Group=Mucormycosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Zygomycosis--Mucormycosis-&title=Zygomycosis--Mucormycosis-&search=Disease_Search_Simple.
 27. Statistisches Bundesamt (2015): Bevölkerungsstand 2013. [Zugriff: 16.07.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev03.html.

28. Bundesministerium für Gesundheit - BMG (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.
29. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (2015): Invasive Mykosen - Recherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Isavuconazol.
30. 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/>.
31. 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>.
32. 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>.
33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015): 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.
34. 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 3.3 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 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtungen

In der vorliegenden Kostendarstellung werden folgende Grundannahmen getroffen:

Die tatsächliche Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®) ist 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.

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 Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba®) keine maximale Behandlungsdauer benennt und somit nicht auszuschließen ist, dass Patienten im Einzelfall auch über 6 Monate hinaus behandelt werden, wird die Behandlungsdauer im Weiteren grundsätzlich für ein Jahr angegeben [1]. Dies erscheint im Rahmen der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung eine geeignete Annahme zu sein.

Anders als bei chronisch verlaufenden Erkrankungen stellt die Behandlung der Mukormykose 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 48 Stunden der Therapie notwendig sind, werden hier nicht betrachtet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 0). 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel)

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 Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	1x täglich 2 Hartkapseln (kontinuierlich)	365	1
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	1x täglich 1 Durchstechflasche (kontinuierlich)	365	1
<p><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></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel)

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®) Hartkapseln	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	1x täglich 2 Hartkapseln (kontinuierlich)	365
Isavuconazol (Cresemba®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	1x täglich 1 Durchstechflasche (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>			

Isavuconazol (Cresemba®)

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Jahr beträgt rechnerisch 365. Die Behandlungsdauer je Behandlung beläuft sich sowohl bei der oralen als auch bei der intravenösen Darreichungsform von Isavuconazol (Cresemba®) auf 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 3-10 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel)

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	365	2x 100 mg (2x 1 Hartkapsel)	73.000 mg (730 Hartkapseln)
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	365	1x 200 mg (1x 1 Durchstechflasche)	73.000 mg (365 Durchstechflaschen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

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 Jahresdurchschnittsverbrauchs 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.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

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 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden bei beiden Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba[®]) berücksichtigt.

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).

Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-10 dividiert mit der Anzahl der Tabletten oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Da es sich bei Isavuconazol (Cresemba[®]) um eine zeitlich begrenzte Therapie handelt, ist Verwurf zu berücksichtigen.

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®)	100 mg Hartkapseln (n=14) 1.067,30 €	1.007,05 €	53	53.373,65 €
	200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (n=1) 688,68 €	649,39 €	365	237.027,35 €
<p>¹ Laut der Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba®) 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 0). 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel)

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 Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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, wurde beim zu bewertenden Arzneimittel die Fachinformation geprüft [1]. Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

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

Da es sich bei Isavuconazol (Cresemba[®]) um ein Orphan Drug handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Somit können per Definition keine im Sinne der Modulvorlage des G-BA regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen

Zwar schreibt die Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba[®]) in der oralen Darreichungsform 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 [2]. Das intravenöse Isavuconazol (Cresemba®) wird hauptsächlich im stationären Bereich eingesetzt. Infusionsbestecke sind hier als Klinikbedarf ebenfalls nicht einem Patienten individuell zurechenbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit und Zusatzkosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

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 [3].

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung im Rahmen der intravenösen Anwendung von Isavuconazol (Cresemba[®]) stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar [3]. Sie werden im Folgenden dargestellt, jedoch nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezogen. 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) [4].

Tabelle 3-16: 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 €

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

Tabelle 3-17: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	53.373,65 €	0 €	53.373,65 €
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	237.027,35 €	0 €	237.027,35 €
¹ Laut der Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba®) 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.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	53.373,65 €	1.494.462 € - 22.523.680 €
Isavuconazol (Cresemba®) <i>Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	237.027,35 €	6.636.766 € - 100.025.542 €
<p>¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>² Anzahl der Patienten in der GKV: 28 – 422 (s. Tabelle 3-7)</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 der Fachinformationen von Isavuconazol (Cresemba®) 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 Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist [1] und ist das einzige in dieser Indikation zugelassene Arzneimittel in Deutschland. Nach Angaben der Fachinformationen ist keine weitere Therapieoption für Patienten, die eine Mucorales-Infektion haben und nicht mit Amphotericin B therapiert werden können, zugelassen, wodurch anzunehmen ist, dass hier Isavuconazol (Cresemba[®]) einen sehr hohen Versorgungsanteil einnehmen kann.

Stationärer Versorgungsbereich

In Abschnitt 0 wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet und in Tabelle 3-6 aufgeführt. Bei den **28 – 422** GKV-Patienten in der Zielpopulation handelt es sich zunächst um Patienten, die einen stationären Aufenthalt mit der Diagnose Mukormykose 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 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 Mukormykose wird angenommen, dass ein maßgeblicher Teil Patienten entweder im Krankenhaus oder kurz nach der Krankenhauserkrankung versterben könnte. Um die Quote der Patienten abzuschätzen, die in die ambulante Nachbehandlung gehen, werden weitere Analysen anhand der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen 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 Krankenhausaufenthaltes⁴ 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%) vom Krankenhaus in die ambulante Nachbehandlung [5].

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.

⁴ Bei Patienten mit mehreren Krankenhausaufenthalten im Betrachtungszeitraum wurde der letzte Aufenthalt ausgewertet.

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 **17 – 253** GKV-Patienten.

Tabelle 3-19: Stationäre und ambulante Versorgungsanteile von Isavuconazol (Cresemba®)

Versorgungsbereich	Patienten in der GKV
Zielpopulation	28 - 422
Stationärer Versorgungsbereich (100% der Zielpopulation)	28 – 422
Ambulante Nachbehandlung (60% der Zielpopulation)	17 – 253

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.

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 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 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.

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.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde in erster Linie auf das Informationsmedium Fachinformation [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 [3] und folgt weitestgehend dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschuss wie beispielsweise im Rahmen der Nutzenbewertung von Vedolizumab (Entyvio[®]) Verfahrensnummer D-122 [Stand: 08.01.2015] [4].

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 Isavuconazol (Cresemba[®]) wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation [1] und der Niederschrift zum Beratungsgespräch charakterisiert [6].

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde. Zum einen wurde eine orientierte Recherche in PubMed durchgeführt (15. Oktober 2015). Es wurden die Suchbegriffe „(Mucormycosis or zygomycosis) and prevalence“ 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. Weiterhin wurden öffentliche Quellen, wie z. B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes und orpha.net, 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 [7] 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): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®).
2. 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.
3. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2009): 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.
4. 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.
5. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (2015): Invasive Mykosen - Recherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Isavuconazol.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-043/044 - Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose/der Mukormykose.
7. Bundesministerium für Gesundheit - BMG (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 Abschnittsverweisen entsprechen den Originalvorgaben 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 Inhibitionspotenz 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 1 aufgeführten Studien mit der empfohlenen CRESEMBA-Dosierung durchgeführt.

Tabelle 3-20: 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 lebensbedrohliche 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 2 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 3-21 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 3-21: 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 3-22 dargestellten Maßnahmen.

Tabelle 3-22: 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</u> (Fachinformation Cresemba®)</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-Quadrat-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</u> (Fachinformation Cresemba®)</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 <i>Rhizomucor</i> spp. verursachter Mukormykose konnte kein positives Ansprechen beobachtet werden. Die klinischen Daten zu anderen Arten sind sehr begrenzt (<i>Lichtheimia</i> spp. n = 2, <i>Cunninghamella</i> spp. n = 1, <i>Actinomucor elegans</i> 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): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Isavuconazol (Cresemba®).
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.