

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA)

Pfizer Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Dosierung der 200 mg Infusionslösung zur intravenösen Anwendung	23
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung für CRESEMBA bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A.	Gattung <i>Aspergillus</i>
Abs.	Absatz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CYP2B6	Cytochrom P450 2B6
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
Dfl.	Durchstechflasche
ECIL-8	8th European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gemeinschaft mit beschränkter Haftung
GvHD	Graft versus Host Disease
Halbs.	Halbsatz
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) 10. Revision
ID	Identifikationsnummer
IFD	Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease)
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Squares Mean
µm	Mikrometer
mg	Milligramm
ms	Millisekunden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nr.	Nummer
o. n. A.	ohne nähere Angabe
PES	Polyethersulfon
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
QT/QTc	Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH
Anschrift:	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Anschrift:	Marie-Curie-Strasse 8 79539 Lörrach Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Isavuconazol (Prodrug: Isavuconazoniumsulfat)
Handelsname:	CRESEMBA
ATC-Code:	J02AC05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34965
Pharmazentralnummer (PZN)	11193172 12502965 19363248
ICD-10-GM-Code	B44.- Aspergillose B44.0 Invasive Aspergillose der Lunge B44.1 Sonstige Aspergillose der Lunge B44.2 Aspergillose der Tonsillen B44.7 Disseminierte Aspergillose B44.70 Sepsis durch Aspergillus B44.78 Sonstige disseminierte Aspergillose; generalisierte Aspergillose o. n. A. B44.8 Sonstige Formen der Aspergillose B44.9 Aspergillose, nicht näher bezeichnet B46.- Zygomycose B46.0 Mukormycose der Lunge B46.1 Rhinocerebrale Mukormycose B46.2 Mukormycose des Magen-Darm-Trakts B46.3 Mukormycose der Haut (inkl. Unterhaut) B46.4 Disseminierte Mukormycose B46.40 Sepsis durch Mucorales B46.48 Sonstige disseminierte Mukormycose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>B46.5 Mukormykose, nicht näher bezeichnet</p> <p>B46.8 Sonstige Formen der Zygomycose</p> <p>B46.9 Zygomycose, nicht näher bezeichnet</p>
Alpha-ID	<p><u>B44.-:</u></p> <p>I69737, I29721, I69736, I29723, I29724, I16332, I16333, I16354, I29722, I29725, I68686, I16330, I110034, I29728, I67010, I109984, I16339, I16340, I16348, I16350, I16353, I16355, I110538, I16352, I16329, I96529, I16347, I16335, I16345, I16331, I16346, I16334, I16336, I16337, I16342, I16344, I16341, I16349, I13452, I64222, I64224, I13453, I64223, I109619</p> <p><u>B46.-:</u></p> <p>I29737, I29738, I133905, I76555, I29739, I76556, I29740, I29741, I76557, I133906, I76559, I76558, I133403, I29742, I76560, I73889, I14703, I14704</p>
<p>ASK: Arzneistoffkatalog, ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, GM: German Modification, ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, ID: Identifikationsnummer, inkl.: inklusive, o. n. A.: ohne nähere Angabe, PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose . ^{b,c}	22.08.2024	A
Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. ^{b,c}	22.08.2024	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Zulassung der unterschiedlichen Darreichungsformen ist auf folgende Populationen begrenzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene: CRESEMBA 200 mg Pulver, CRESEMBA 100 mg Hartkapseln - Kinder und Jugendliche von 6-< 18 Jahren: CRESEMBA 200 mg Pulver, CRESEMBA 40 mg Hartkapseln, CRESEMBA 100 mg Hartkapseln - Kinder im Alter von 1-< 6 Jahren: CRESEMBA 200 mg Pulver <p>c: Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.</p> <p>Inkl.: inklusive, mg: Milligramm</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit <ul style="list-style-type: none">• invasiver Aspergillose und• Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.	15. Oktober 2015 Verlängerung: 13. August 2020
Inkl.: inklusive	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Nicht zutreffend
B	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 hat. Der medizinische Zusatznutzen von Isavuconazol gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 22.08.2024 vergeben wurde, gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V, als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Ja
B	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene Infektionen, die jedoch aufgrund der schwierigen Diagnosestellung, verbunden mit einer schnellen Progredienz und einer hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, auch bei Kindern und Jugendlichen akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind gerade für pädiatrische Patient:innen limitiert und somit der Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose reduzieren, sehr hoch.

Auf Basis der einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 kann nun für Kinder und Jugendliche mit invasiver Aspergillose und Mukormykose ein Zusatznutzen gezeigt werden.

In der vorliegenden Studie gab es keine Todesfälle während der Behandlung mit Isavuconazol. Während der Follow-up-Phase ereigneten sich 3 Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener invasiver Aspergillose bzw. einer möglichen invasiven Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease, IFD). Kein Todesfall stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Ein:e Patient:in mit nachgewiesener Aspergillose verstarb aufgrund einer Progression der IFD. Die anderen beiden Patient:innen verstarben an den Folgen ihrer Grunderkrankungen.

Das klinische Ansprechen bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD zu Behandlungsende lag bei 61,3 %. Vor dem Hintergrund, dass die Studienteilnehmenden Kinder und Jugendliche mit schweren Immundefekten sind, die im Rahmen ihrer schweren Grunderkrankungen an einer invasiven Aspergillose bzw. Mukormykose erkrankten, kann ein bestätigtes klinisches bzw. radiologisches Ansprechen bei mehr als der Hälfte der Kinder und Jugendlichen als Therapieerfolg gewertet werden.

Der Anteil an Patient:innen, die in der Gesamtpopulation ein unerwünschtes Ereignis (UE) hatten, war mit 93,5 % hoch. Auch die Anteile schwerer UE (51,6 %) und schwerwiegender UE (SUE) (58,1 %) waren relativ hoch. Dieses Ergebnis war aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankungen, der komplexen medizinischen Vorgeschichte und der umfangreichen Medikationen zur Behandlung der Grunderkrankung, z. B. mit Chemotherapeutika und anderen Immunsuppressiva für die vorliegende Population jedoch zu erwarten. Die berichteten UE sind dabei konsistent zu denen, die in einer pädiatrischen, größtenteils onkologischen Population unter Behandlung der Krebserkrankung zu erwarten sind. Häufig traten die berichteten UE bereits in der medizinischen Vorgeschichte vieler Patient:innen auf und die Häufigkeit dieser UE hat sich unter der Behandlung mit Isavuconazol nicht erkennbar erhöht. Dies drückt sich auch darin aus, dass nur wenige Ereignisse als interventionsbedingt eingestuft wurden und verdeutlicht, dass diese Differenzierung im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung ist. Insgesamt wurden in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 keine für die Pädiatrie spezifischen Sicherheitsaspekte identifiziert. UE, die unter anderen Antimykotika häufig beobachtet werden, wie Lebertoxizität, Nephrotoxizität, Verlängerung des QTc-Intervalls, Phototoxizität oder visuelle Störungen/Halluzinationen, traten während der Behandlung mit Isavuconazol selten auf und wurden als leicht bis moderat sowie nicht-interventionsbedingt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingestuft. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Behandlung mit Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen gut verträglich und sicher ist.

Darüber hinaus verfügt Isavuconazol über weitere therapeutische Eigenschaften, die zum Zusatznutzen beitragen.

Im Hinblick auf die Herausforderung bei der frühen Erregeridentifizierung hat Isavuconazol in der Wirkstoffklasse der Triazole einen entscheidenden Vorteil: Isavuconazol hat ein **breites Wirkspektrum** und deckt als einziges Azol die beiden häufigsten Schimmelpilzerreger *Aspergillus* und Mucorales ab. Isavuconazol kann als einziges mukorwirksames Triazol-Antimykotikum das zentrale Nervensystem (ZNS) erreichen. Diese **ZNS-Gängigkeit** ist insbesondere bei Patient:innen mit noch nicht differenzierter ZNS-Infektion mit Schimmelpilzen nützlich. Eine Beteiligung des ZNS bei pulmonalen Infektionen mit Schimmelpilzen ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patient:innen häufig und führt in der Regel zu neurologischen Spätschäden.

Die **lineare Pharmakokinetik** von Isavuconazol bewirkt eine konstante Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ein **geringeres Wechselwirkungspotenzial** mit anderen Arzneimitteln ergibt. Eine routinemäßige Spiegelkontrolle (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist aus diesen Gründen nicht erforderlich und das Auftreten von Nebenwirkungen wird reduziert.

Isavuconazol weist im Vergleich zum Polyen Amphotericin B und zu anderen Azolen eine **geringeres Nephrotoxizitätspotenzial** auf. Die Nephrotoxizität beruht bei Azolen vermutlich auf dem Zusatz von Cyclodextrin in der parenteralen Darreichungsform, auf die bei Isavuconazol verzichtet werden kann. Damit erlaubt Isavuconazol einen uneingeschränkten Einsatz bei Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrades. Im Triazolvergleich wurde ebenso eine **geringere Lebertoxizität** beobachtet. Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika ruft Isavuconazol **keine QTc-Verlängerung** hervor. Isavuconazol ist seit ca. 10 Jahren erprobt und weist unter den schimmelpilzwirksamen Antimykotika, auch im Versorgungsalltag, ein verbessertes Sicherheitsprofil auf.

Darüber hinaus bietet Isavuconazol gegenüber anderen Triazol-Antimykotika besondere **Vorteil in der Darreichung**. So ist die Einnahme von Isavuconazol in der Phase der Erhaltungsdosis lediglich einmal am Tag erforderlich und vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängig. Die Substanz ist sowohl in oraler als auch intravenöser Form verfügbar und durch die 98 %-ige Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform beliebig gegen die intravenöse Form austauschbar. Dies erleichtert die Umstellung von der stationären in die ambulante Weiterbehandlung deutlich. Da die vorliegende Patientenpopulation schwerwiegende Grunderkrankungen aufweist, die eine medikamentöse Therapie – häufig mit mehreren Substanzen – notwendig macht, spielen Arzneimittelwechselwirkungen bei der Therapie einer invasiven Aspergillose bzw. einer Mukormykose eine wichtige Rolle.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund dieser Vorteile spricht die pädiatrische Leitlinie der 8th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-8) bereits seit dem Jahr 2020 trotz der fehlenden pädiatrischen Zulassung den höchsten bzw. zweithöchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose bzw. mit Mukormykose aus.

Mit der Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose und Mukormykose steht nun auch dieser Patientenpopulation eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der 10-jährigen Anwendungserfahrung bei Erwachsenen ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil aufweist. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Isavuconazol ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Isavuconazol (CRESEMBA) ist indiziert für Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung der

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

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

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr, wovon Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis unter 18 Jahren umfasst sind.

In Deutschland leiden Schätzungen zufolge über 10 % der Bevölkerung an Infektionen mit Pilzen, sogenannten Mykosen, wobei oberflächliche Haut- und Nagelmykosen dominierend sind. Invasive Infektionen mit Pilzen (IFD) beim Menschen sind zwar selten, können für Patient:innen mit bestimmten Vorerkrankungen jedoch lebensbedrohlich sein. Infektionen durch Vertreter der Gattung *Aspergillus* (A.), sogenannte Aspergillosen, sind die häufigsten invasiven Infektionen mit Schimmelpilzen in Deutschland. Verschiedene Erreger aus der Ordnung Mucorales verursachen einen deutlich geringeren Anteil der invasiven Infektionen, die sogenannten Mukormykosen, sind aber aufgrund zahlreicher Resistenzen ebenfalls eine große therapeutische Herausforderung im Klinikalltag. Schimmelpilzerreger sind in der Umwelt allgegenwärtig, sodass Infektionen unvermeidbar sind. Die Schimmelpilzsporen können über die Atemwege, durch orale Aufnahme oder über Wundkontakt in den Körper gelangen. Für gesunde Menschen stellen diese Schimmelpilzerreger nur selten eine Bedrohung dar, wohingegen Personen, deren Immunsystem erkrankungs- oder therapiebedingt geschwächt ist, z. B. durch das Einatmen der Pilzsporen, an einer Aspergillose bzw. Mukormykose erkranken können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sowohl die Aspergillose als auch die Mukormykose treten altersübergreifend vornehmlich bei Patient:innen mit zellulären Immundefekten bzw. bei immunsupprimierten Patient:innen auf. Risikofaktoren, die sowohl eine Aspergillose als auch eine Mukormykose begünstigen, sind hämatologische Krebserkrankungen, Organ-/Stammzelltransplantationen, Kortikosteroidtherapie, Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), prolongierte Neutropenie sowie bestimmte Virusinfektionen. Genetische Faktoren können das individuelle Risiko für eine Aspergillose ebenfalls beeinflussen. Zusätzliche prädisponierende Faktoren für eine Mukormykose sind ein unkontrollierter Diabetes mellitus, Traumata, Eisenüberladung, intravenöser Drogenkonsum, Frühgeburten und Mangelernährung.

Die **Aspergillose** kann, abhängig vom Grad des Versagens in der Immunantwort, verschiedene Krankheitsbilder verursachen. Je nach Grunderkrankung und Immunkompetenz lässt sich ein Kontinuum von nicht-invasiven bis hin zu invasiven Formen der Aspergillose beobachten. Die pulmonale Aspergillose gilt als die häufigste klinische Manifestation der invasiven Aspergillose und kann sich hämatogen oder über direktes Einwachsen auf extrapulmonale Körperbereiche, z. B. das ZNS, ausbreiten.

Das Krankheitsbild der **Mukormykose** ist polymorph. Die zunächst lokale Infektion kann schnell voranschreiten und sich als invasive Weichteil-, rhinoorbitozerebrale, sinopulmonare, gastrointestinale oder disseminierte Infektion manifestieren. Eine Angioinvasion, welche charakteristisch für die Mukormykose ist, resultiert oftmals in schweren Gewebnekrosen, Thrombosen und einer Invasion von umliegenden Organen und Blutgefäßen. Die Progressionszeit von Symptomeintritt bis Tod kann einige Monate aber auch nur wenige Tage betragen.

Insgesamt gehen die invasive Aspergillose und die Mukormykose mit einer unspezifischen Symptomatik einher, die keine eindeutigen Hinweise auf eine zugrunde liegende Schimmelpilzinfektion gibt und somit eine frühe Krankheitsdiagnose erschwert. Eine frühzeitige Diagnose sowie eine zeitnahe und adäquate Therapieinitiierung haben daher höchste Priorität, weil sie die Heilungschancen maßgeblich verbessern.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene Infektionen, die jedoch aufgrund der schwierigen Diagnosestellung, verbunden mit der schnellen Progredienz und der hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, nicht nur bei Kindern und Jugendlichen akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen. Auch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sieht eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit und gruppiert *A. fumigatus* in die Gruppe mit höchster Dringlichkeit (*critical group*) bzw. Mucorales-Erreger in die Gruppe mit hoher Dringlichkeit (*high group*) der Pilzerreger-Prioritätsliste ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Erregeridentifizierung ist auf Basis der derzeitig verfügbaren diagnostischen Methoden herausfordernd und findet somit oft verzögert statt. Eine genaue Kenntnis des krankheitsauslösenden Schimmelpilzes ist jedoch von großer Bedeutung, da die Therapie der Aspergillose und der Mukormykose unterschiedlich ist und Schimmelpilze nicht auf alle Antimykotika gleichermaßen ansprechen, eine frühzeitige adäquate Therapieinitiation jedoch entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg ist. Isavuconazol ist als einziges Antimykotikum sowohl gegen Aspergillose- und Mukormykose-Erreger wirksam.

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für Kinder und Jugendliche mit einer **invasiven Aspergillose** sind stark eingeschränkt und waren, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Deutschland, in der Erstlinie bisher nur in Form des Triazol-Antimykotikums Voriconazol (Zulassung ab dem Alter von 2 Jahren) und des Polyen-Antimykotikums Amphotericin B verfügbar. Trotz der fehlenden Zulassung von Isavuconazol sprach die ECIL-8-Leitlinie aus dem Jahr 2021 auf Basis der guten Sicherheitsdaten bei den Erwachsenen den höchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus. Andere Triazol-Antimykotika wie Posaconazol und Itraconazol oder das Echocandin Caspofungin werden in den pädiatrischen Leitlinien erst bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen empfohlen. Damit sind diese Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nicht als Erstlinientherapie zu empfehlen, sondern als Salvage Therapie zu betrachten, wenn andere antimykotische Optionen ausgeschöpft oder kontraindiziert sind und liegen folglich außerhalb des Anwendungsgebiets.

Die derzeitigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für Kinder und Jugendliche mit Mukormykose sind ebenfalls stark eingeschränkt und waren, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Deutschland, in der Erstlinie bisher nur in Form des Polyen-Antimykotikums Amphotericin B verfügbar. Trotz der fehlenden Zulassung von Isavuconazol sprach die ECIL-8-Leitlinie aus dem Jahr 2021 dennoch den zweithöchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit Mukormykose aus. Andere Therapiemöglichkeiten wie Posaconazol sind in internationalen Leitlinien bisher nicht als Erstlinientherapie für Kinder und Jugendliche abgebildet und auch nicht zugelassen, sondern vornehmlich als Zweitlinien- oder Salvage-Therapie empfohlen und werden off-label angewendet.

In der Gesamtschau ist der therapeutische Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose bzw. Mukormykose reduzieren, sehr hoch. Mit der Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr steht dieser Patientenpopulation nun per Zulassung eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die zudem ein verträgliches Sicherheitsprofil aufweist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	41-214
B	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	8

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Nicht quantifizierbar	41-214
B	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Nicht quantifizierbar	8

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	4.401,91 bis 39.793,60
B	Behandlung von Kindern und Jugendlichen 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	9.204,00 bis 83.204,80

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Nicht zutreffend	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Nicht zutreffend
B	Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Nicht zutreffend	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen wurden den Fachinformationen von Isavuconazol entnommen und sind für beide Anwendungsgebiete identisch.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Detaillierte Informationen zu den Dosierungsempfehlungen für die 200 mg Infusionslösung zur intravenösen Anwendung (Tabelle 1-12) und die 40 mg Hartkapseln zum Einnehmen (Tabelle 1-13) finden Sie in den folgenden Tabellen.

Tabelle 1-12: Dosierung der 200 mg Infusionslösung zur intravenösen Anwendung

	Aufsättigungsdosis (alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden)¹	Erhaltungsdosis (einmal täglich)²
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahren		
KG ≥ 37 kg	200 mg Isavuconazol (1 Dfl.) ³	200 mg Isavuconazol (1 Dfl.) ³
KG < 37 kg	5,4 mg/kg Isavuconazol	5,4 mg/kg Isavuconazol
¹ Insgesamt 6 Anwendungen ² Beginn 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis ³ Nach Rekonstitution und Verdünnung Dfl.: Durchstechflasche, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, mg: Milligramm		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung für CRESEMBA bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren

Körpergewicht (KG)	Aufsättigungsdosis (dreimal täglich) ¹		Erhaltungsdosis (einmal täglich) ²
	alle 8 Stunden während Tag 1 und 2	Tagesgesamtdosis an Tag 1 und 2	
16 kg bis < 18 kg	Zwei Kapseln mit je 40 mg	Sechs 40 mg Kapseln mit je 40 mg	Zwei Kapseln mit je 40 mg
18 kg bis < 25 kg	Drei Kapseln mit je 40 mg	Neun 40 mg Kapseln mit je 40 mg	Drei Kapseln mit je 40 mg
25 kg bis < 32 kg	Vier Kapseln mit je 40 mg	Zwölf 40 mg Kapseln mit je 40 mg	Vier Kapseln mit je 40 mg
≥ 32 kg bis < 37 kg	Eine Kapsel mit 100 mg und zwei Kapseln mit je 40 mg	Drei Kapseln mit je 100 mg und sechs Kapseln mit je 40 mg	Eine Kapsel mit 100 mg und zwei Kapseln mit je 40 mg
≥ 37 kg	Fünf Kapseln mit je 40 mg oder zwei Kapseln mit je 100 mg	Fünfzehn Kapseln mit je 40 mg oder sechs Kapseln mit je 100 mg	Fünf Kapseln mit je 40 mg oder zwei Kapseln mit je 100 mg

¹ Insgesamt 6 Anwendungen
² Beginn 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis
 KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, mg: Milligramm

Alle Kapseln jeder Dosis müssen gleichzeitig eingenommen werden.

Pro einzelner Aufsättigungs- oder täglicher Erhaltungsdosis dürfen bei Patienten höchstens 200 mg Isavuconazol angewendet werden.

Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine relevanten Daten vorliegen.

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 der Fachinformation).

Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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 der Fachinformation).

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine relevanten Daten vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr bis unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 16 kg oder die nicht in der Lage sind, CRESEMBA Hartkapseln zu schlucken, können CRESEMBA als intravenöse Infusion erhalten.

Die Anwendung von CRESEMBA 100 mg Hartkapseln wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CRESEMBA bei Kindern und Jugendlichen unter 1 Jahr ist nicht erwiesen.

Umstellung auf Isavuconazol zum Einnehmen

CRESEMBA ist erhältlich als Hartkapseln mit je 100 mg und 40 mg Isavuconazol. Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (98 %; siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) ist eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist. Ausführliche Dosierungsempfehlungen sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation von CRESEMBA 40 mg und 100 mg Hartkapseln enthalten.

Umstellung auf intravenöse Infusion

CRESEMBA ist auch als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 200 mg Isavuconazol erhältlich.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Art der Anwendung – 200 mg Infusionslösung zur intravenösen 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 einem Bereich von ca. 0,4 bis 0,8 mg/ml Isavuconazol entspricht. Die Infusionsdauer sollte mindestens 1 Stunde betragen. Höhere Konzentrationen sollten vermieden werden, da diese zu lokalen Reizungen an der Infusionsstelle führen können. 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 der Fachinformation.

Art der Anwendung – 40 mg Hartkapseln zum Einnehmen

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 der Fachinformation).
- Gleichzeitige Anwendung mit hoch-dosiertem Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden; siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
- 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 der Fachinformation).
- Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise***Überempfindlichkeit***

Bei Überempfindlichkeit gegen Isavuconazol können Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktion, Hypotonie, respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Arzneimittellexanthem, Pruritus und Ausschlag auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion sollte Isavuconazol unverzüglich abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Isavuconazol darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Azol-Antimykotika nur mit Vorsicht angewendet werden.

Infusionsreaktionen (bei intravenöser Anwendung)

Über Infusionsreaktionen wie z. B. Hypotonie, Dyspnoe, Schwindel, Parästhesien, Übelkeit und Kopfschmerzen während der intravenösen Anwendung von Isavuconazol wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn derartige Reaktionen auftreten, muss die Infusion abgebrochen werden.

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***

Isavuconazol ist bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). 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), Isavuconazol verschrieben werden soll.

Erhöhte Lebertransaminasen oder Hepatitis

In klinischen Studien wurde über erhöhte Lebertransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Erhöhungen der Lebertransaminasen haben nur in seltenen Fällen ein Absetzen von Isavuconazol erforderlich gemacht. Je nach klinischer Indikation ist eine Überwachung der Leberenzyme in Erwägung zu ziehen. Im Zusammenhang mit Azol-Antimykotika einschließlich Isavuconazol wurde über Hepatitis berichtet.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Isavuconazol wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 32 kg können CRESEMBA 100 mg Hartkapseln erhalten. Die Anwendung von CRESEMBA 100 mg Hartkapseln wurde bei Kindern und Jugendlichen jedoch nicht untersucht.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Warnhinweise zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln bestehen für CYP3A4/5-Inhibitoren, CYP3A4/5-Induktoren, CYP3A4/5-Substrate (einschließlich Immunsuppressiva), CYP2B6-Substrate und P-gp-Substrate. Details können der Fachinformation Abschnitt 4.4 entnommen werden.

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 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Isavuconazol/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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.

Spezielle Anforderungen an die Lagerung, Entsorgung und Handhabung

- Aufbewahrung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C).
- Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Entsorgen Sie teilweise benutzte Ampullen.
- Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).
- Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.