

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA)

Pfizer Pharma GmbH

Modul 3 A

*Invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab
1 Jahr*

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

Stand: 18.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
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.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Aspergillose gemäß InEK-Abfrage.....	26
Tabelle 3-2: Entwicklung der Prävalenz von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose innerhalb der nächsten 5 Jahre	27
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-9: Dosierungsschema der 40 mg Isavuconazol Hartkapseln.....	47
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	52
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	53
Tabelle 3-15: Dosierung der 200 mg Infusionslösung zur intravenösen Anwendung.....	60
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung für CRESEMBA bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren	61
Tabelle 3-17: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	71
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Wichtige allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Pilzinfektionen bei Patient:innen mit hohem Erkrankungsrisiko.....	14
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
A.	Aspergillus (Gattung)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
Dfl.	Durchstechflasche
d. h.	das heißt
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECIL-8	8th European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FPPL	Fungal Priority Pathogens List
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GvHD	Graft versus Host Disease
h	Stunde(n)
Halbs.	Halbsatz

HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) 10. Revision
IFD, IFI	Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease, Invasive Fungal Infection)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH
insg.	insgesamt
IU	International Unit
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KHEntG	Krankenhausentgeltgesetz (Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen)
KID	Kids' Inpatient Database
LSM	Least Square Mean
µm	Mikrometer
mg	Milligramm
ml	Milliliter
OCT2	Organische Kationentransporter 2
o. n. A.	ohne nähere Angabe
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PES	Polyethersulfon
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms
RMP	Risk Management Plan
SARS-CoV-2	Schweres-Akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)
SGB	Sozialgesetzbuch
St.	Stück

TDM	Therapeutic Drug Monitoring
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V. a.	Verdacht auf
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung von

- invasiver 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 (1).

Das vorliegende Modul 3A 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, mit **invasiver Aspergillose**.

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 (2-6). Der 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 Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens von CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol muss kein Nachweis zum Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1). Es wird daher keine zVT im Dossier benannt.

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 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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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.

Als Grundlage für Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformationen von Isavuconazol herangezogen (1). Als weitere Quellen zur Beschreibung des Orphan Drug Status dienten die Unterlagen der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (2-5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CRESEMBA (Stand: August 2024). 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. 2014.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. 2014.
4. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation CRESEMBA (isavuconazole) for the treatment of mucormycosis. 2015.
5. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation CRESEMBA (isavuconazole) for the treatment of invasive aspergillosis. 2015.

6. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der invasiven Aspergillose

Epidemiologie und Risikofaktoren

In Deutschland leiden Schätzungen zufolge über 10 % der Bevölkerung an Infektionen mit Pilzen, sogenannten Mykosen, wobei oberflächliche Haut- und Nagelmykosen dominierend sind (1, 2). Invasive Infektionen mit Pilzen (Invasive Fungal Diseases, IFD) beim Menschen sind zwar selten, stellen für Patient:innen mit bestimmten Vorerkrankungen jedoch lebensbedrohliche Situationen dar (2).

Infektionen durch Vertreter der Gattung *Aspergillus* (A.), sogenannte Aspergillosen, sind die häufigsten invasiven Infektionen mit Faden- bzw. Schimmelpilzen in Deutschland (2). Diejenigen *Aspergillus*-Spezies, die mit über 80 % am häufigsten eine invasive Aspergillose verursachen, gehören zum *A. fumigatus*-Komplex, gefolgt von *A. flavus*, *A. terreus* und *A. niger* (2-4).

A. fumigatus findet sich im Boden und in verrottendem organischen Material, wie z. B. Komposthaufen, Biotonnen und Blumenerde, und ihre infektiösen Sporen (Konidien) sind ubiquitär in der Luft nachweisbar (5, 6). Damit sind Schimmelpilzerreger in der Umwelt allgegenwärtig, sodass Infektionen unvermeidbar sind (5). Die Schimmelpilzsporen können über die Atemwege, durch orale Aufnahme oder über Wundkontakt in den Körper gelangen (5, 6). Für gesunde Menschen stellen 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 erkranken können (5, 6). In Deutschland ist die invasive Aspergillose mit einer geschätzten Häufigkeit von 5,1 pro 100.000 Einwohnern äußerst selten (1).

Das Risiko, das trotz der Seltenheit von Aspergillose ausgeht, wird durch die im Jahr 2022 erfolgte Listung von *A. fumigatus* in die Pilzerreger-Prioritätsliste (Fungal Priority Pathogens List, FPPL) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) verdeutlicht. Die Prioritätsliste der WHO konzentriert sich auf Pilzerreger, die für akute und subakute systemische Pilzinfektionen verantwortlich sind, bei denen Arzneimittelresistenzen oder andere

Herausforderungen in Bezug auf Behandlung und Management bestehen. Die aufgeführten Erreger sind mit einem hohen Mortalitäts- und/oder Morbiditätsrisiko verbunden und stellen somit die größte Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar. *A. fumigatus* wurde in die *critical group*, also die Gruppe mit der höchsten Dringlichkeit, eingestuft (7).

Die Aspergillose tritt altersübergreifend vornehmlich bei Patient:innen mit zellulären Immundefekten bzw. bei immunsupprimierten Patient:innen auf (2). Typische Risikofaktoren, die eine Aspergillose begünstigen, sind hämatologische Krebserkrankungen (akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL)), Rezidive von akuten Leukämien, hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), Organtransplantation, relevante Kortikosteroidtherapie, Graft versus Host Disease (GvHD), prolongierte Neutropenie, bestimmte Virusinfektionen (z. B. Influenza, SARS-CoV-2, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)) sowie chronische Lungenerkrankungen (5, 7-14).

Die Häufigkeit des Auftretens einer invasiven Aspergillose unter immunsupprimierten Kindern wurde in einer großangelegten US-amerikanischen Studie untersucht. Hierbei wurden aus Krankenhausakten der Kids' Inpatient Database (KID) des Jahres 2000 nach festgelegten Kriterien 152.231 immunsupprimierte Kinder und Jugendliche identifiziert. In dieser pädiatrischen Kohorte hatten 666 Kinder und Jugendliche eine invasive Aspergillose entwickelt, wodurch sich für die invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen eine jährliche Inzidenz von 437/100.000 (0,4 %) ergibt. Mit 74 % (465 von 666 Kinder und Jugendliche mit invasiver Aspergillose) lag am häufigsten eine Krebserkrankung zugrunde, wobei eine AML oder ALL am häufigsten vertreten waren. Andere hämatologische Erkrankungen, angeborene Immundefekte und Stammzelltransplantationen machten einen Anteil von 28 %, 18 % bzw. 15 % aller Fälle invasiver Aspergillose aus. Eine Organtransplantation war nur bei 1 % der Kinder und Jugendlichen mit einer invasiven Aspergillose die Grunderkrankung (15).

Genetische Faktoren können das individuelle Risiko für eine Aspergillose ebenfalls beeinflussen. So wurden Polymorphismen in den Genen, die für Pentraxin-3, Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 sowie Dectin-1 codieren, mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Risikopatient:innen (z. B. HSZT- oder Organtransplantatempfänger) in Verbindung gebracht (16, 17).

Symptomatik und klinischer Verlauf

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 zentrale Nervensystem (ZNS), ausbreiten (5, 6). Patient:innen mit pulmonaler invasiver Aspergillose präsentieren sich nach anfangs oft symptomlosen Verlauf am häufigsten mit Antibiotika-refraktärem Fieber, Husten, Brust- oder Pleuraschmerzen, Kurzatmigkeit und/oder Bluthusten (Hämoptyse). Eine Beteiligung des Zentralen

Nervensystems tritt bei etwa einem Drittel der Patient:innen auf und ist mit einer Verschlechterung der Prognose bezüglich Überlebens und neurologischen Spätfolgen assoziiert (18). Insgesamt geht die invasive Aspergillose mit einer unspezifischen Symptomatik einher, die keine eindeutigen Hinweise auf eine zugrunde liegende Schimmelpilzinfektion gibt und somit eine frühe Krankheitsdiagnose erschwert. Daher haben auch ohne abschließende Diagnose, aber bei klinischem bzw. bildgebendem Verdacht auf eine invasive Aspergillose, eine zeitnahe und adäquate Therapieinitiierung höchste Priorität, weil sie die Heilungschancen maßgeblich verbessern (10, 19, 20).

Diagnostik

Die diagnostischen Verfahren zur Erkennung einer Aspergillose sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen gleichermaßen anzuwenden. Grundsätzlich sollte immer angestrebt werden, eine invasive Pilzinfektion mikrobiologisch nachzuweisen, d.h. den Erreger zu isolieren und auf mögliche Resistenzen zu untersuchen. Dies ist jedoch im klinischen Alltag oft nicht möglich, und gerade bei Kindern ist der Nachweis einer Pilzinfektion schwierig.

Der diagnostische Ansatz beruht populationsübergreifend auf einer Kombination aus klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Methoden (19, 21, 22) (Abbildung 3-1). Zu den Standarddiagnoseverfahren gehören die kulturelle Anzucht, mikroskopische Untersuchungen geeigneter flüssiger und fester Proben sowie bildgebende Untersuchungen (19, 21).

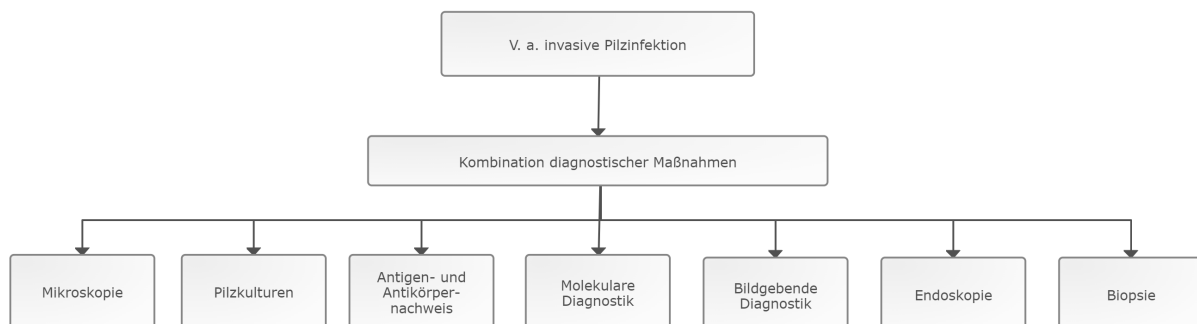


Abbildung 3-1: Wichtige allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Pilzinfektionen bei Patient:innen mit hohem Erkrankungsrisiko

Quelle: (22)

Für einen direkten **mikroskopischen Nachweis und zur kulturellen Anzucht** zwecks Identifikation der Spezies und Prüfung auf Resistenzen sollte das verwendete Probenmaterial steril sein (z. B. Pleuraerguss, Spinalflüssigkeit) (23). Proben können je nach Ort der Infektion im Rahmen einer chirurgischen Intervention oder endoskopisch z. B. durch Bronchoskopie gewonnen werden (10). Eine Probenentnahme ist je nach Zustand der Patientin bzw. des Patienten jedoch oft nicht möglich und grundsätzlich komplikationsträchtiger als bei Erwachsenen (24). Zudem wachsen Pilzkulturen häufig langsam und die Kultivierung aus Probenmaterial ist nicht immer erfolgreich.

Bei der Verwendung von nicht sterilem Material wie z. B. der bronchoalveolären Lavegeflüssigkeit (BAL) oder Wundabstrichen kann zunächst nicht zwischen einer Kolonisation und einer Infektion unterschieden werden. Daher müssen in diesem Fall zum Nachweis einer Infektion klinische und radiologische Befunde unterstützend hinzugezogen werden (25). Eine mikroskopische Identifikation der Aspergillose bedarf einer besonderen Expertise, da Aspergillen, andere Schimmelpilze und Mucormyceten im Mikroskop oft ein ähnliches Erscheinungsbild aufweisen (26). Dies ist jedoch von entscheidender Bedeutung, da differentialdiagnostisch immer zwischen einer Mukormykose und einer Infektion mit *Aspergillus*-Arten sowie anderen Schimmelpilzen unterschieden werden muss (27), da die verschiedenen Schimmelpilze nicht auf alle Antimykotika gleichermaßen ansprechen. Eine genaue Kenntnis des krankheitsauslösenden Schimmelpilzes ist von großer Bedeutung, da Schimmelpilze nicht auf alle Antimykotika gleichermaßen ansprechen (28). Die Gewinnung geeigneter Proben, die lange Dauer der Kultivierung und die geringe Sensitivität des diagnostischen Werts bei Kulturen erschweren jedoch eine schnelle und verlässliche Diagnosestellung (21). In diesem Zusammenhang bietet Isavuconazol einen entscheidenden therapeutischen Vorteil, weil es sowohl bei *Aspergillus*- als auch Mucorales-Erregern wirksam ist und eine Abgrenzung beider Erreger nicht zwingend erforderlich ist. Als einziges Azol deckt Isavuconazol durch die Zulassung die beiden häufigsten Schimmelpilzerreger *Aspergillus* und Mucorales ab (29).

Für die invasive Aspergillose stellt der **Galactomannan-Test** eine wichtige diagnostische Säule dar. Galactomannan ist ein von allen *Aspergillus*-Arten freigesetzter Zellwandbestandteil, der unter Verwendung von Serum, BAL und Liquor cerebrospinalis mit hoher Spezifität durch einen Enzymimmunoassay nachgewiesen werden kann. Allerdings kann dieser Test neben Kreuzreaktionen mit anderen Pilzen wie *Penicillium* auch durch verschiedene Ursachen wie Blutbestandteile oder Antibiotika falsch positiv sein, wohingegen falsch negative Befunde insbesondere bei Patient:innen mit antimykotischer Prophylaxe gesehen werden (30). Der Galactomannan-Test wird in den Leitlinien ausdrücklich als diagnostisches Hilfsmittel bei Patient:innen mit hohem Risiko für eine invasive Infektion mit Pilzen und mit Symptomen, die auf diese hindeuten könnten, empfohlen, einschließlich anhaltendes Fieber bei Granulozytopenie und Anomalien in der Computertomographie (CT)-Bildgebung des Brustkorbs (19, 31).

Als zusätzliches diagnostisches Mittel für Proben aus Geweben und durch Punktate gewonnenen Körperflüssigkeiten kommen auch **molekularbiologische Verfahren** wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Frage. Aufgrund limitierter Daten im Kindesalter, werden PCR-basierte Methoden auf Basis von Proben aus Plasma, Serum oder Vollblut nur für die unterstützende Diagnose, nicht jedoch für das prospektive Screening auf invasive Pilzinfektionen empfohlen (19).

Bei Erwachsenen ermöglicht die systematische **CT-Bildgebung** des Brustkorbs bei pulmonaler Aspergillose eine frühere Diagnose und verbessert damit die Prognose (32-34). Zudem kann es ein hilfreiches Instrument zur Vorhersage des frühen Ansprechens sein. Die verfügbaren Studien bei pädiatrischen Krebspatient:innen mit persistierendem Fieber, Granulozytopenie

und nachgewiesener pulmonaler invasiver Pilzinfektion deuten jedoch darauf hin, dass bildgebende Befunde in dieser Population oft unspezifisch sind (19). Insbesondere bei Kindern unter fünf Jahren werden in der Regel keine Anzeichen wie Halo- oder Luftsichelzeichen beobachtet, die bei Erwachsenen als typisch für eine pulmonale Schimmelpilzinfektion gelten (19, 20). Stattdessen werden multiple Knötchen bzw. Infiltrate oder herdförmige Läsionen als die beiden wichtigsten Arten von durch Aspergillen beobachteten Auffälligkeiten bei Kindern berichtet (20). Dennoch wird eine CT des Thorax für Kinder mit einem hohen Risiko für invasiven Pilzinfektionen und mit einem länger als 96 Stunden anhaltendem Fieber, das auf Breitspektrumantibiotika nicht anspricht, und Granulozytopenie empfohlen (19). Auch untypische Lungeninfiltrate können bei Kindern auf eine invasive Aspergillose hinweisen und sollten Anlass für weitere diagnostische Untersuchungen und die Einleitung einer antimykotischen Behandlung sein (19). Eine Beteiligung des ZNS bei pulmonalen Infektionen mit Schimmelpilzen ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patient:innen häufig (35, 36). Daher sollte eine geeignete kraniale Bildgebung bei Kindern und Jugendlichen mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener pulmonaler Infektion mit Schimmelpilzen erwogen werden, auch wenn keine neurologischen Symptome vorhanden sind (19). Eine invasive Aspergillose des ZNS geht trotz adäquater Behandlung im Falle des Überlebens in vielen Fällen mit schweren neurologischen Spätschäden einher (18).

Neben der frühzeitigen Diagnose trägt der rasche Behandlungsbeginn entscheidend zum Behandlungserfolg von Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose bei (10, 19, 20). Hier hat sich in bestimmten klinischen Situationen, z. B. bei Hochrisikopatient:innen mit Neutropenie und antibiotikarefraktärem Fieber über ≥ 72 -96 Stunden, die empirische antimykotische Therapie etabliert. Diese wird begonnen, wenn eine Pilzinfektion vermutet wird, aber der Erreger noch nicht identifiziert wurde (37).

Im Gegensatz zum empirischen Ansatz, wird die präemptive Therapie basierend auf klinischen, serologischen oder bildgebenden Befunden eingeleitet, die auf einen Pilzerreger hindeuten können, diesen aber nicht sicher nachweisen (37, 38). Der präemptive Ansatz zielt darauf ab, das Auftreten einer Infektion bei Hochrisikopatient:innen frühzeitig zu verhindern bzw. zu kontrollieren und dem breiten, ungerichteten empirischen Einsatz von Antimykotika mit dem Risiko einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Grundlage für den präemptiven Einsatz von Antimykotika liefern Ergebnisse aus der thorakalen Bildgebung sowie aus Antigen- und pilzspezifischen PCR-Tests. Erst bei eindeutigem Hinweis auf eine Pilzinfektion wird eine antimykotische Behandlung eingeleitet. Da die Laborkapazitäten vielerorts limitiert sind, wird der präemptive Ansatz aktuell nicht für die Routine außerhalb großer klinischer Zentren empfohlen (37). Der Goldstandard bleibt der direkte Erregernachweis aus Gewebeproben oder steril entnommenen Material (37).

Für Kinder und Jugendliche liegen nur wenige Daten zur präemptiven Therapie vor, so dass bei Kindern eher eine empirische antimykotische Therapie angewandt wird. Daher finden Antimykotika bei neutropenischen Hochrisikopatient:innen Anwendung, die Fieber entwickeln und nicht auf Breitbandantibiotika ansprechen (20).

Klassifikation

Eine offizielle Stadieneinteilung oder Klassifikation existiert für invasive Pilzinfektionen nicht. Als Hilfsmittel zur Vergleichbarkeit klinischer Studien wird eine Unterteilung in mögliche, wahrscheinliche oder nachgewiesene Infektion vorgenommen.

Im Kontext klinischer Studien gilt eine Infektion als nachgewiesen, wenn ein histopathologischer, zytopathologischer oder direkter mikroskopischer Nachweis einer Probe vorliegt, die durch Nadelaspiration oder Biopsie entnommen wurde. Auch eine Kultivierung aus normalerweise sterilem Gewebe kann als Beweis dienen. Die Einstufung einer nachgewiesenen Infektion kann auf jede Patientin bzw. jeden Patienten angewendet werden, unabhängig davon, ob sie bzw. er immungeschwächt ist (31). Im klinischen Alltag ist eine Probennahme jedoch nicht immer möglich. In einigen Fällen kann die Probennahme nicht durchführbar oder gefährlich sein, weil der Infektionsort schwer zugänglich ist oder die Patient:innen aufgrund einer Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen (23, 39).

Die Einstufung einer wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion ist nur für immungeschwächte Patient:innen vorgesehen und als Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor, einem klinischen Zeichen und einem mykologischen Zeichen definiert. Ein positiver Galactomannan-Test aus BAL deutet hierbei auf eine invasive Aspergillose hin (28, 31). Fehlt beim Vorliegen von Risikofaktoren und klinischen Zeichen der mykologische Befund, so erfolgt in klinischen Studien eine Einstufung als mögliche Pilzinfektion (28).

Auch wenn die Einstufung in nachgewiesen, wahrscheinlich und möglich von Zulassungsbehörden allgemein akzeptiert ist, hat sie keine unmittelbare Relevanz in der klinischen Praxis (31). Diese Definition wurde für die Verwendung in klinischen Studien entwickelt, nicht für die Entscheidungsfindung am Krankenbett. Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung dieser Definitionen für den Klinikalltag von begrenztem Nutzen ist (40, 41). So sollte auch bei Patient:innen, die die mikrobiologischen Kriterien einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Pilzinfektion nicht erfüllen, bei klinischem bzw. bildgebendem Verdacht auf eine invasive Aspergillose eine antimykotische Therapie begonnen werden (41).

Prognose

Die invasive Aspergillose stellt eine schwere, akut lebensbedrohliche Infektion bei Kindern und Jugendlichen mit primärer oder erworbener Immunschwäche dar (19, 21, 42). Trotz Verbesserungen bei der Prävention und Behandlung von IFD ist die invasive Aspergillose unverändert mit einer hohen Mortalitätsrate bei Kindern und Jugendlichen assoziiert (21). In der Literatur wird die Mortalität bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose auf 52,5-85 % beziffert (21, 43-46). Kinder und Jugendliche mit Aspergillose, die sich einer allogenen HSZT unterziehen mussten, wiesen in verschiedenen Studien eine Mortalitätsrate zwischen 45-80 % auf (21, 47-52). Bei Kindern und Jugendlichen mit AML oder ALL erhöhte die invasive Aspergillose die Sterblichkeitsrate um das 5- bzw. 14-Fache (15, 21). Für Patient:innen mit ALL konnte in einer aktuellen Untersuchung gezeigt werden, dass IFDs, einschließlich der invasiven Aspergillose, ein unabhängiger Risikofaktor für

Leukämierrezidive und schlechteres Langzeitüberleben sind (53). Wird eine invasive Aspergillose nicht behandelt, so liegt die Mortalität bei über 95 % (54). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen und adäquaten Behandlung dieser lebensbedrohlichen Pilzinfektion (10, 19, 20).

Charakterisierung der Zielpopulation von Isavuconazol für invasive Aspergillose

Für das vorliegende Modul 3A umfasst die Zielpopulation von Isavuconazol Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose

Neben einer frühzeitigen Diagnose der IFD ist die zeitnahe und adäquate Therapieinitiierung der Schlüssel zur erfolgreichen Kontrolle der Infektion (10, 19, 20). Die Behandlung einer IFD ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch mit erheblichen Herausforderungen verbunden, da es nur wenig Evidenz aus Literatur und klinischen Studien gibt, die sich mit der vergleichenden Wirksamkeit von antimykotischen Therapien in dieser Patientenpopulation auseinandersetzt. Empfehlungen zur Therapie basieren deswegen häufig nur auf Studien mit Erwachsenen sowie auf Pharmakokinetik-Studien mit Kindern und Jugendlichen und Fallserien zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit (10, 55). Zudem wird die IFD-Therapie bei Kindern und Jugendlichen oft durch die komplexe Kinetik von Antimykotika und durch das Fehlen etablierter pädiatrischer Dosierungen erschwert (55).

Therapieoptionen mit höchstem Empfehlungsgrad

Voriconazol

Aufgrund der gesammelten Erfahrungen mit Therapeutic Drug Monitoring (TDM) und einer guten ZNS-Gängigkeit ist Voriconazol unter den zugelassenen Antimykotika für viele Kliniker die bevorzugte therapeutische Wahl bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose (19, 42, 55). Die Substanz ist ab einem Lebensalter von zwei Jahren zugelassen. Allerdings besitzt Voriconazol keine Aktivität gegenüber Mucormyceten, sodass Voriconazol nur bei Patient:innen eingesetzt werden sollte, bei denen eine Mukormykose möglichst ausgeschlossen wurde (56-58). Voriconazol hat ein enges therapeutisches Fenster, was bedeutet, dass die Wirksamkeit von Voriconazol mit einem ausreichenden Wirkspiegel korreliert, zu hohe Wirkspiegel aber zu unerwünschten Wirkungen führen können (59). Es muss beachtet werden, dass Kinder Voriconazol schneller verstoffwechseln als Erwachsene (60, 61) und die Bioverfügbarkeit von Voriconazol bei enteraler Verabreichung bei Kindern um 45-75 %

geringer ist als bei Erwachsenen (21, 62-64). Um eine vergleichbare therapeutische Konzentration zu erhalten, muss Voriconazol bei Kindern grundsätzlich in höheren Dosen verabreicht werden (55, 65). Kinder weisen eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Voriconazol auf, und vor allem in den ersten und damit kritischen Tagen der Therapie ist eine adäquate Exposition trotz TDM unsicher (66). Zu den klassischen mit Voriconazol verbundenen Toxizitäten gehören Hepatotoxizität, Neurotoxizität (z. B. Enzephalopathie, Myoklonus, Halluzinationen) und Sehstörungen (z. B. abnormes Sehen, Photophobie, Chromatopsie) (56-58).

Amphotericin B

Als weitere zugelassene therapeutische Alternative zu Voriconazol wird liposomales Amphotericin B empfohlen, welches für Kinder und Jugendliche ab einem Lebensmonat zugelassen und bei schweren systemischen Mykosen angezeigt ist (67). Im Vergleich zum Amphotericin B Deoxycholat, welches aufgrund starker Nebenwirkungen für Kinder nicht mehr empfohlen ist, ist die Lipidformulierung weniger nephrotoxisch und infusionsassoziierte Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Ganzkörperschmerz) treten mit etwa 20 % deutlich weniger auf als bei konventionellem Amphotericin B (70 %) (55, 68, 69). Allerdings sind auch bei dieser Darreichungsform die glomeruläre und tubuläre Nierentoxizität von Amphotericin B wie auch infusionsassoziierte Reaktionen zu beachten. Mögliche weitere Nebenwirkungen umfassen anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, die bei den betroffenen Patient:innen die weitere Gabe dieses Antimykotikums verbieten. Nebenwirkungen in Bezug auf Nephrotoxizität können nicht ausgeschlossen werden und besonders bei therapeutischer Dosierung ab 3 mg/kg Körpergewicht (KG) werden erhöhte Serumkreatininwerte, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie beobachtet, die nicht selten therapielimitierend sind. Die Funktion der Nieren und der Leber sowie die Hämatopoese und Serumelektrolyte (vorzugsweise Magnesium, Kalium) müssen daher überwacht werden (67).

Isavuconazol

Isavuconazol ist seit dem Jahr 2015 zur Behandlung der invasiven Aspergillose sowie der Mukormykose bei erwachsenen Patient:innen, für die Amphotericin B nicht angemessen ist, zugelassen. Bis zum Jahr 2024 hatte das Triazol-Antimykotikum Isavuconazol, das im vorliegenden Dossier zur Bewertung vorliegt, noch keine Zulassung für Kinder und Jugendliche. Aufgrund der vielversprechenden Daten von Isavuconazol bei Erwachsenen sprach sich die 8th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-8)-Leitlinie, welche die Diagnose, Prävention und Behandlung invasiver Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs oder nach einer HSZT abbildet, jedoch bereits im Jahr 2020 mit höchstem Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus (19, 70, 71).

Weitere mögliche Therapieoptionen

Das Triazol-Antimykotikum Posaconazol ist seit 2022 auch für Kinder ab zwei Jahren, deren Infektion sich nach einer antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht gebessert hat oder die diese Medikamente absetzen mussten (72, 73), zugelassen. Itraconazol hat keine explizite Zulassung für Kinder und Jugendliche, kann jedoch gemäß

Fachinformation auch dieser Patientenpopulation verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (74). Echinocandine sind alternative Optionen in klinischen Szenarien, die den Einsatz der zuvor genannten Wirkstoffe ausschließen (55, 75, 76). Hierbei besitzt jedoch nur Caspofungin eine Zulassung für eine invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen, wenn diese auf eine Therapie mit Amphotericin B, Lipidformulierungen von Amphotericin B und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen (77).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

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 (19, 42). Vor der Zulassung von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr stellten Voriconazol und Amphotericin B in Übereinstimmung mit den Leitlinien für pädiatrische Patient:innen die Therapie der ersten Wahl dar (19, 42). Trotz der fehlenden Zulassung von Isavuconazol sprach die ECIL-8-Leitlinie aus dem Jahr 2020 auf Basis der guten Sicherheitsdaten bei den Erwachsenen den höchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus (19). Andere Triazol-Antimykotika wie Posaconazol und Itraconazol oder das Echocandin Caspofungin werden in den pädiatrischen Leitlinien erst bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen empfohlen (19, 42). 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 (55, 78) und liegen folglich außerhalb des Anwendungsgebiets. Die oben beschriebenen Versorgungslücken verdeutlichen den hohen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Isavuconazol für die Behandlung der invasiven Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen

Isavuconazol ist seit dem Jahr 2015 zur Behandlung der invasiven Aspergillose sowie der Mukormykose bei erwachsenen Patient:innen, für die Amphotericin B nicht angemessen ist, zugelassen. Die Zulassung für Erwachsene mit invasiver Aspergillose erfolgte auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie SECURE, die Patient:innen mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose oder mit anderen Fadenpilzen einschloss. Bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Voriconazol, konnte Isavuconazol eine Reduktion von Nebenwirkungen, insbesondere im Hinblick auf hepatobiliäre sowie Haut- und Augenerkrankungen, erzielen (55, 70). Aufgrund der vielversprechenden Daten von Isavuconazol bei Erwachsenen empfahl die ECIL-8-Leitlinie bereits im Jahr 2020 den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose (19). Im Folgenden werden ausschließlich die zugelassenen Antimykotika betrachtet.

Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Die bevorzugten zugelassenen Antimykotika zur Erstlinienbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose sind Voriconazol und Amphotericin B. Auch wenn Voriconazol das Arzneimittel der ersten Wahl bei Kindern ab 2 Jahren ist, besitzt es keine Aktivität gegenüber Mucorales-Erregern (56-58). Ferner ist der Einsatz von Voriconazol, dessen Wirksamkeit mit einem ausreichenden Wirkspiegel korreliert, mit einem TDM verbunden, das aufwändig und langwierig ist. Für eine erfolgreiche Behandlung ist jedoch die schnelle und adäquate Therapieinitiierung von größter Bedeutung (10, 19, 20). Bedeutende Nebenwirkung beim Einsatz von Voriconazol sind Hepatotoxizität, Neurotoxizität (z. B. Enzephalopathie, Myoklonus, Halluzinationen) und Sehstörungen (z. B. abnormes Sehen, Photophobie, Chromatopsie) (56-58).

Als Alternative zu Voriconazol steht Amphotericin B für Kinder und Jugendliche ab einem Lebensmonat zur Verfügung. Amphotericin B zeigt sich zwar wirksam gegen Aspergillus- und Mucorales-Erreger wirksam, ist aber mit starken Nebenwirkungen verbunden. Darunter fallen insbesondere die Nierentoxizität, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, die bei manchen Patient:innen die weitere Gabe von Amphotericin B verbieten, und schwerwiegende Infusionsreaktionen. Nieren- und Leberfunktion sowie Hämatopoese- und Serumelektrolytwerte (vorzugsweise Magnesium, Kalium) müssen daher stets überwacht werden (67). Darüber hinaus ist die ZNS-Gängigkeit von Amphotericin B im Vergleich zu den Triazol-Antimykotika begrenzt (79).

Insgesamt wird deutlich, dass der therapeutische Bedarf bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose hoch ist. Es werden Arzneimittel mit breitem Wirkspektrum, einfacher Handhabung im Klinikalltag (z. B. Vermeidung von TDM), ZNS-Gängigkeit und mit weniger Nebenwirkungen benötigt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Isavuconazol

IFD wie die invasive Aspergillose 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 (55). Auch die WHO sieht durch die Eingruppierung von *A. fumigatus* in die höchste Stufe (*critical group*) der Pilzerreger-Prioritätsliste eine besondere Gefährdung, die von Aspergillose-Erregern ausgeht (7). Die Erregeridentifizierung ist auf Basis der derzeitigen 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 und adäquate Therapieinitiierung ist jedoch entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg (10, 19, 20, 80, 81).

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 ZNS erreichen (29). 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 (18, 35, 36).

Die **lineare Pharmakokinetik** von Isavuconazol bewirkt eine konstante Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ein **geringeres Wechselwirkungspotenzial** mit anderen Arzneimitteln ergibt (80, 82-85). Eine routinemäßige Spiegelkontrolle (TDM) ist aus diesen Gründen nicht erforderlich und das Auftreten von Nebenwirkungen wird reduziert (80, 82-86).

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 (29, 80, 83). Im Triazolvergleich wurde ebenso eine **geringere Lebertoxizität** beobachtet (70, 83, 87-90). Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika ruft Isavuconazol **keine QTc-Verlängerung** hervor (80, 83, 91). 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 (29). 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.

In der Gesamtschau ist der therapeutische Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Kinder und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose reduzieren, sehr hoch. Aufgrund dieser Vorteile spricht die pädiatrische ECIL-8-Leitlinie bereits seit dem Jahr 2020, trotz der fehlenden pädiatrischen Zulassung, den höchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus (19). Mit der Zulassungserweiterung

von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr steht nun auch dieser Patientenpopulation eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die intravenös und auch oral angewendet werden kann und aufgrund der 10-jährigen Anwendung bei Erwachsenen ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil aufweist.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung von

- invasiver 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 (29).

Das vorliegende Modul 3A 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, mit **invasiver Aspergillose**.

Vorüberlegungen zur Prävalenz und Inzidenz

Die Jahresprävalenz gibt an, wie viele Patient:innen insgesamt in einem Jahr an einer invasiven Aspergillose erkrankt sind, wohingegen die Inzidenz die Anzahl der neuerkrankten Patient:innen im selben Zeitraum repräsentiert. Da es sich bei der invasiven Aspergillose um keine chronische Erkrankung handelt und die Sterblichkeitsrate bei invasiven Pilzinfektionen, darunter auch die invasive Aspergillose, hoch ist (21, 43-46), kann davon ausgegangen werden, dass die Patient:innen innerhalb eines Jahres entweder versterben oder von der invasiven Pilzinfektion geheilt werden. Angaben zur Therapiedauer einer invasiven Aspergillose aus pädiatrischen Studien und Primärliteratur, welche eine Behandlung von bis zu 12 Wochen vorsehen, bestätigen diese Annahme (92-94). Folglich wird im vorliegenden Anwendungsgebiet die Jahresprävalenz mit der Inzidenz gleichgesetzt und im Weiteren von Prävalenz/Inzidenz gesprochen. Alters- oder geschlechtsspezifische Besonderheiten sind für die invasive Aspergillose nicht bekannt und sind, sofern vorliegend, voraussichtlich der zu Grunde liegenden Erkrankung zuzuordnen.

Literatur

Aufgrund der Seltenheit der Infektion gibt es nur wenig Literatur zur Epidemiologie der Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen. Sofern Analysen zur Prävalenz oder Inzidenz vorliegen, basieren diese vornehmlich auf Auswertungen außerhalb des deutschen Gesundheitssystems und nicht auf der Gesamtbevölkerung, sondern auf einer definierten Risikogruppe, z. B. transplantierten oder an Krebs erkrankten jungen Patient:innen.

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie aus den USA wurden anhand einer nationalen Datenbank für stationäre Krankenhausaufenthalte im Jahr 2000 das Auftreten von Aspergillose-Fällen bei 152.231 immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen im Alter von ≤ 20 Jahren ausgewertet. Mit 666 Fällen invasiver Aspergillose in dieser Kohorte betrug die jährliche Inzidenz einer invasiven Aspergillose demnach 437/100.000 (0,4 %), wobei 74 % der Kinder und Jugendlichen eine zugrunde liegende maligne Erkrankung hatten. Die höchste Inzidenz einer invasiven Aspergillose wurde bei Kindern beobachtet, die sich einer allogenen Knochenmarktransplantation (4,5 %) unterzogen hatten sowie bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (3,7 %) (15, 21).

Eine prospektive Beobachtungsstudie, an der 7 pädiatrische Krebszentren in Deutschland und der Schweiz teilnahmen, schloss die Angaben zu 411 Kindern und Jugendlichen mit einer Infektion (n = 181) oder nosokomialen Fieber unbekannter Herkunft (n = 230) ein. Unter den Kindern mit Infektionen konnten 26 Fälle einer invasiven Aspergillose identifiziert werden. Bezogen auf die Studienkohorte von 411 pädiatrischen Patient:innen ergibt sich daraus eine Prävalenz von 0,06/100.000 Kindern und Jugendlichen (95).

Krankenhausfälle in Deutschland

In der Regel findet die Erstbehandlung einer invasiven Pilzinfektion im stationären Bereich des Krankenhauses statt. Zum einen, weil eine invasive Pilzinfektion eine lebensbedrohliche Infektion mit einem drastischen Verlauf und einer hohen Sterblichkeit darstellt und zum anderen, weil überwiegend immunsupprimierte Patient:innen mit schwerwiegenden Grunderkrankungen betroffen sind, die bereits im stationären Bereich behandelt werden. Damit stellen die im Krankenhaus verzeichneten Fälle invasiver Aspergillose eine gute Annäherung für die Prävalenz/Inzidenz dar.

Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) bietet mit dem InEK-DatenBrowser die Möglichkeit, alle in deutschen Krankenhäusern verzeichneten Fälle invasiver Aspergillose als Haupt- oder Nebendiagnose nach verschiedenen Altersgruppen zu identifizieren (96). Da die Dokumentation der stationären Fälle im InEK-Datensatz gemäß KHEntg §21 für alle diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups, DRG)-Krankenhäuser verpflichtend ist (97), ist davon auszugehen, dass dieser Datensatz hinsichtlich der Fälle invasiver Aspergillose repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung ist.

Für die Diagnose der Aspergillose stehen dem behandelten Personal laut ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification Version 2024) die Kodierungen „B44.- Aspergillose“ zur Verfügung (98):

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 Sonst. disseminierte Aspergillose; general. Aspergillose o. n. A.

B44.8 Sonstige Formen der Aspergillose

B44.9 Aspergillose, nicht näher bezeichnet

Die Diagnosegruppe „B44.- Aspergillose“ umfasst nicht nur invasive Formen der Aspergillose, sondern auch lokale Ansiedlungen in Nasennebenhöhlen oder Lungengewebe, z. B. sogenannte Aspergillome. Diese lokal begrenzten Formen der Aspergillose werden nicht eindeutig von den invasiven Formen abgegrenzt. Lediglich die „B44.0 Invasive Aspergillose der Lunge“ und „B44.7 Disseminierte Aspergillose“ sind eindeutig einer invasiven Aspergillose zuzuordnen. Da eine invasive Aspergillose im Klinikalltag oft nicht eindeutig diagnostiziert und zugeordnet wird und oftmals erst *post mortem* sicher festgestellt werden kann (99), führt die Verwendung der ICD-10-Codes B44.0 und B44.7 höchstwahrscheinlich zu einer Unterschätzung der Fälle invasiver Aspergillose.

Stützt man sich bei der Bestimmung der Zielpopulation auf alle ICD-10-B44.- Kodierungen, so ist die resultierende Zahl voraussichtlich überschätzt. Daher wird als bestmögliche Annäherung an den realen Klinikalltag eine Spanne ermittelt. Als untere Spanne dienen die ICD-10-Codes „B44.0 Invasive Aspergillose der Lunge“ und „B44.7 Disseminierte Aspergillose“ und als obere Spanne alle verfügbaren B44.-Kodierungen, die einer Aspergillose zuzuordnen sind.

Für das Jahr 2023 liefert die InEK-Abfrage unter Addition der Haupt- und Nebendiagnosen eine Spanne von 48-253 diagnostizierter Aspergillose-Fälle bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr in Deutschland (96) (Tabelle 3-1). Diese Zahlen können leicht überschätzt sein, da es zu einer Mehrfachzählung kommen kann, wenn Patient:innen in ein anderes Krankenhaus verlegt werden. Unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahl bei den 1 < 18-Jährigen (100) ergibt sich daraus eine Prävalenz/Inzidenz von 0,35-1,86 pro 100.000 Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr.

Tabelle 3-1: Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Aspergillose gemäß InEK-Abfrage

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023
Bevölkerungszahl für 1 < 18 -Jährige^a	12.903.032	12.974.564	13.072.005	13.513.943	13.613.514
Invasive Aspergillose^b					
Hauptdiagnose	9	8	5	0	8
Nebendiagnose	59	64	87	35	40
Diagnosen – Gesamt	68	72	92	35	48
Prävalenz^{c,d}	0,53	0,55	0,70	0,26	0,35
Aspergillose^e					
Hauptdiagnose	38	22	22	18	25
Nebendiagnose	329	296	355	230	228
Diagnosen – Gesamt	367	318	377	248	253
Prävalenz^{c, d}	2,84	2,45	2,88	1,84	1,86
Quellen: (96, 98, 100, 101) a: Abgerufen aus Destatis-Tabelle 12411-0005 <i>Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre</i> b: ICD-10 Codes: B44.0 + B44.7 c: (Diagnosen – Gesamt)/(Bevölkerungszahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 < 18 Jahren) x(100.000) d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Jahresprävalenz mit der Inzidenz gleichgesetzt, da aufgrund der hohen Sterblichkeit bei IFD davon ausgegangen werden kann, dass Patient:innen innerhalb eines Jahres entweder genesen oder versterben. e: ICD-10 Codes: B44.0, B44.1, B44.2, B44.7, B44.8 + B44.9 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification), IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH					

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 die Angabe von Quellen.

Änderungen der Prävalenz/Inzidenz

Vor dem Hintergrund der herausfordernden Diagnostik im Klinikalltag und der insgesamt geringen Fallzahlen von Patient:innen mit invasiver Aspergillose lässt sich aus der InEK-Abfrage kein verlässlicher Trend hinsichtlich einer Änderung der Prävalenz/Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Eine Quantifizierung der Änderung der Prävalenz/Inzidenz ist auf Basis der vorliegenden Daten des InEK daher nicht möglich.

Daneben ist weltweit ein Trend zum Anstieg invasiver Pilzinfektionen zu beobachten, der auf die wachsende Zahl immunsupprimierter Patient:innen, den verstärkten Einsatz neuartiger Immunsuppressions- und Chemotherapieprotokolle, die Verbesserungen der Überlebenschancen und den breiteren Einsatz nicht-invasiver diagnostischer Tests zurückzuführen ist (5, 102). Gleichzeitig nimmt die Resistenz gegenüber Pilzinfektionen stetig zu, sodass in einigen Regionen der Welt, insbesondere in Europa, bis zu 20 % der *Aspergillus*-Erreger eine *de novo*-Resistenz gegenüber gängigen Antimykotika aufweisen (5, 93).

Dennoch ist anzunehmen, dass die invasive Aspergillose eine seltene Infektion bleiben wird, die sich unterhalb der Grenze zum Orphan-Drug-Status der EMA (5 auf 10.000 EU-Einwohner) befinden wird (103).

Tabelle 3-2: Entwicklung der Prävalenz von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027
Prävalenz	Eine Quantifizierung der Änderung der Prävalenz über die nächsten 5 Jahre ist nicht möglich, da keine verlässlichen Daten für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose vorliegen. Insgesamt ist jedoch mit einem Anstieg der Prävalenz zu rechnen. Gründe hierfür sind die wachsende Zahl immunsupprimierter Patient:innen, der verstärkte Einsatz neuartiger Immunsuppressions- und Chemotherapieprotokolle, die Verbesserungen der Überlebenschancen und der breitere Einsatz nicht-invasiver diagnostischer Tests.				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	48-253	41-214
Quellen: (101) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Herleitung der Zielpopulation

Für die Zielpopulation „Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose“ liegen für Deutschland keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Prävalenz/Inzidenz, die auf einer Abfrage von Krankenhausfällen in Deutschland basiert, als Berechnungsgrundlage zur Herleitung der Zielpopulation verwendet (Schritt 1). Das InEK erfasste im Jahr 2023 48-253 Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.

Da die InEK-Datenbank keine Unterscheidung hinsichtlich der Versicherungszugehörigkeit vornimmt, muss zur Bestimmung der Prävalenz/Inzidenz in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) noch der Anteil der GKV-Versicherten berücksichtigt werden (Schritt 2).

Zur Bestimmung des GKV-Anteils wird die Anzahl GKV-Versicherter ins Verhältnis zur Bevölkerungszahl gesetzt. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen gemäß dem Zensus 2011 Bevölkerungsdaten zum Stichtag 31.12.2023 vor (100, 101). Folglich wurde zur Berechnung des GKV-Anteils die Anzahl GKV-Versicherter aus dem Jahr 2023 verwendet (KM6-Statistik 2023) (101, 104). Für die Aufschlüsselung der GKV-Versicherten nach Alter werden grundsätzlich Altersgruppen verwendet, die jedoch nicht exakt die Alterskohorte gemäß Zulassung (1 bis 17-Jährige) abbilden. Als bestmögliche Annäherung wird die Anzahl GKV-versicherter Kinder und Jugendlicher im Alter von 0-19 Jahren verwendet. Diese wurde für das Jahr 2023 mit 13.467.874 Versicherten angegeben (104). Gemäß dem Zensus 2011 gab es im Dezember 2023 in der deutschen Bevölkerung 15.933.832 Kinder und Jugendliche im Alter von 0-19 Jahren (100). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 84,5 % bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren errechnen.

In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich damit eine absolute Untergrenze von 41 Patient:innen sowie eine absolute Obergrenze von 214 Patient:innen für das Jahr 2023 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Population	Anzahl Patient:innen	Quelle
1	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose (Stand: 31.12.2023)	48-253	InEK (96)
2	GKV-versicherte Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr (84,5%) ^a mit invasiver Aspergillose (Stand: 31.12.2023)	41-214	Destastis (100) BMG (104)

Quellen: (101)
a: Da es keine Aufschlüsselung der GKV-Versicherten nach Altersjahren, sondern nur nach Altersgruppen gibt, wird näherungsweise der GKV-Anteil der 0-19-Jährigen verwendet.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH, BMG: Bundesministerium für Gesundheit

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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
Isavuconazol	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	nicht quantifizierbar	41-214

Quellen: (101)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich aus den unter Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation gemäß der Zulassung von Isavuconazol. Die Zielpopulation entspricht dabei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb das in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 angegebene Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gilt.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage aktuell gültiger, evidenzbasierter Leitlinien zu invasiven Pilzinfektionen. Darüber hinaus wurde eine orientierende nicht-systematische Literaturrecherche nach Fachpublikationen durchgeführt. Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurden außerdem Fachinformationen der beschriebenen Arzneimittel herangezogen.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Datenbankabfrage beim InEK durchgeführt. Weiterhin dienten händisch identifizierte Fachpublikationen zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz sowie zur Herleitung der Zielpopulation. Die GKV-Zielpopulation wurde unter Verwendung der Kennzahlen des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit ermittelt.

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. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, Ullmann AJ, Mendling W, Hof H, et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 5:22-8.
2. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive fungal infection - new treatments to meet new challenges. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(16):271-8.
3. Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*. 2022;31(166):220114.
4. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine*. 2000;79(4):250-60.
5. Cadena J, Thompson GR, 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infectious disease clinics of North America*. 2021;35(2):415-34.
6. Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(2).
7. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.
8. Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid-organ transplantation--focus on aspergillosis. *Clinics in chest medicine*. 2009;30(2):295-306, vii.
9. Albrich WC, Lamoth F. Viral-associated Pulmonary Aspergillosis: Have We Finally Overcome the Debate of Colonization versus Infection? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023;208(3):230-1.
10. Arrieta AC, Lee A, Tran MT. Invasive Mold Infections in Children: Navigating Troubled Waters with a Broken Compass. *Infect Dis Ther*. 2023;12(6):1465-85.
11. Zou P, Wang C, Zheng S, Guo F, Yang L, Zhang Y, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Adults With Avian Influenza A (H7N9) Pneumonia in China: A Retrospective Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(Supplement_2):S193-S7.
12. Thompson Iii GR, Cornely OA, Pappas PG, Patterson TF, Hoenigl M, Jenks JD, et al. Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(7):ofaa242.

13. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):621-5.
14. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(2):174-83.
15. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*. 2006;117(4):e711-6.
16. Chai LYA, de Boer MGJ, van der Velden WJFM, Plantinga TS, van Spriel AB, Jacobs C, et al. The Y238X Stop Codon Polymorphism in the Human β -Glucan Receptor Dectin-1 and Susceptibility to Invasive Aspergillosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(5):736-43.
17. Bochud P-Y, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, et al. Toll-like Receptor 4 Polymorphisms and Aspergillosis in Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1766-77.
18. Lauten M, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, Mücke U, et al. Invasive mold disease of the central nervous system in children and adolescents with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of 29 contemporary patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(8):e27806.
19. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e254-e69.
20. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2082-94.
21. Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2018;10(1):e2018048.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). DGHO-Leitlinie – Invasive Pilzinfektionen – Diagnostik. 2019.
23. Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hamprecht A, Heinz W, et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses*. 2018;61(11):796-813.

24. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher BT, Zaoutis TE, Steinbach WJ, et al. Bronchoalveolar Lavage and Lung Biopsy in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(5):501-9.
25. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, for the Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Grou. Supplement to: Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019; published online Nov 4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3). 2019.
26. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e21.
27. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4).
28. Schwarz P. Mukormykosen - Epidemiologie, Diagnostik und Therapie*. *InFo Hämatologie + Onkologie*. 2023;26(1-2):32-40.
29. Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CRESEMBA (Stand: August 2024). 2024.
30. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction–Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(10):1340-8.
31. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(6):1367-76.
32. Archibald S, Park J, Geyer JR, Hawkins DS. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(1):5-10.
33. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(1):139-47.

34. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):796-805.
35. Broenen E, Mavinkurve-Groothuis A, Kamphuis-van Ulzen K, Brüggemann R, Verweij P, Warris A. Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Medical mycology case reports*. 2014;4:8-11.
36. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a University Hospital. *Journal of Infection*. 1996;33(1):23-32.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). DGHO-Leitlinie – Invasive Pilzinfektionen – Therapie. 2020.
38. Groll A. Mykosen bei Kindern und Jugendlichen. 2019:1-13.
39. Weiss ZF, Leon A, Koo S. The Evolving Landscape of Fungal Diagnostics, Current and Emerging Microbiological Approaches. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2).
40. Rieger CT, Huppmann S, Peterson L, Rieger H, Ostermann H. Classification of invasive fungal disease in patients with acute myeloid leukaemia. *Mycoses*. 2011;54(4):e92-e8.
41. Subira M, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Serrano D, De la Camara R. Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis. *Ann Hematol*. 2003;82(2):80-2.
42. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;25(9):1096-113.
43. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in Children with Cancer: A 34-Year Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(5):1210-9.
44. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival. *Mycoses*. 1999;42(7-8):431-42.
45. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1286-94.
46. Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive Aspergillus infections in a pediatric hospital: a ten-year review. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1993;12(8):673-82.

47. Benjamin DK, jr., Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(3):227-34.
48. Castagnola E, Faraci M, Moroni C, Bandettini R, Granata C, Caruso S, et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S107-11.
49. Crassard N, Hadden H, Pondarré C, Hadden R, Galambrun C, Piens MA, et al. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2008;10(3):177-83.
50. Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta K, Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;26(9):999-1004.
51. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1091-100.
52. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(3):358-66.
53. Lehrnbecher T, Groll AH, Cesaro S, Alten J, Attarbaschi A, Barbaric D, et al. Invasive fungal diseases impact on outcome of childhood ALL – an analysis of the international trial AIEOP-BFM ALL 2009. *Leukemia*. 2023;37(1):72-8.
54. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024.
55. Hsu AJ, Tamma PD, Fisher BT. Challenges in the Treatment of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(7):e0215621.
56. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VFEND 50 mg/200 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2023). 2023.
57. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2023). 2023.
58. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: April 2024). 2024.
59. Yang P, Liu W, Zheng J, Zhang Y, Yang L, He N, et al. Predicting the Outcome of Voriconazole Individualized Medication Using Integrated Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.

60. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK, Jr., Thakker DR. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010;38(1):25-31.
61. Zane NR, Chen Y, Wang MZ, Thakker DR. Cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase families: age-dependent differences in expression and functional activity. *Pediatric research*. 2018;83(2):527-35.
62. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):935-44.
63. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(1):27-36.
64. Walsh TJ, Driscoll TA, Milligan PA, Wood ND, Schlamm HT, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Voriconazole in Immunocompromised Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54:4116 - 23.
65. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3032-42.
66. Gastine S, Lehrnbecher T, Muller C, Farowski F, Bader P, Ullmann-Moskovits J, et al. Pharmacokinetic Modeling of Voriconazole To Develop an Alternative Dosing Regimen in Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62(1).
67. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation AmBisome liposomal 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand: März 2024). 2024.
68. Groll AH, Rijnders BJA, Walsh TJ, Adler-Moore J, Lewis RE, Brüggemann RJM. Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;68(Suppl 4):S260-s74.
69. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. The New England journal of medicine*. 1999;340(10):764-71.
70. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):760-9.
71. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828-37.

72. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
73. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Noxafil 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Februar 2023). 2023.
74. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation SEMPERA Kapseln (Stand: September 2023). 2023.
75. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(7):1227-33.
76. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009;64(6):1274-81.
77. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Cancidas 50 mg/70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2020). 2020.
78. Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123(3):877-84.
79. Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, Marty FM, Maertens J, Rahav G, et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Medical mycology.* 2020;58(4):417-24.
80. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR, 3rd. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(9):e0017722.
81. Teng P, Han X, Zhang S, Wei D, Wang Y, Liu D, et al. Mixed invasive pulmonary *Mucor* and *Aspergillus* infection: a case report and literature review. *Chinese Medical Journal.* 2022;135(07):854-6.
82. Andes D, Azie N, Yang H, Harrington R, Kelley C, Tan RD, et al. Drug-Drug Interaction Associated with Mold-Active Triazoles among Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3398-406.
83. Batista MV, Ussetti MP, Jiang Y, Neofytos D, Cortez AC, Feriani D, et al. Comparing the Real-World Use of Isavuconazole to Other Anti-Fungal Therapy for Invasive Fungal Infections in Patients with and without Underlying Disparities: A Multi-Center Retrospective Study. *J Fungi (Basel).* 2023;9(2).
84. Klatt ME, Eschenauer GA. Review of Pharmacologic Considerations in the Use of Azole Antifungals in Lung Transplant Recipients. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2).

85. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(2):201-11.
86. Gu TM, Lewis JS, 2nd, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2021;28(6):1357-62.
87. DiPippo AJ, Kontoyiannis DP. Lack of Toxicity With Long-term Isavuconazole Use in Patients With Hematologic Malignancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(9):1624-7.
88. DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses*. 2019;62(1):81-6.
89. Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4).
90. Hamed K, Engelhardt M, Kovanda LL, Huang JJ, Yan J, Aram JA. Post-hoc analysis of the safety and efficacy of isavuconazole in older patients with invasive fungal disease from the VITAL and SECURE studies. *Scientific reports*. 2023;13(1):6730.
91. Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, et al. QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;101(6):782-90.
92. Astellas Pharma Global Development Inc. A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects; Clinical Study Report. 2023.
93. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM. Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Current fungal infection reports*. 2023:1-12.
94. Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, Galli L, Taccetti G, Chiappini E. Management of pulmonary aspergillosis in children: a systematic review. *Italian journal of pediatrics*. 2023;49(1):39.
95. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis*. 2008;8:70.
96. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH). InEK DatenBrowser 2024 (Stand: 21.03.2024). 2024. Aufgerufen am: 21.03.2024. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/>.

97. Bundesministerium der Justiz sowie Bundesamt für Justiz. Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG) § 21 Übermittlung und Nutzung von Daten. 2024.
98. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification Version 2024 2024. Aufgerufen am: 09.08.2024. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>.
99. Mudrakola HV, Tandon YK, DeMartino E, Tosh PK, Yi ES, Ryu JH. Autopsy study of fatal invasive pulmonary aspergillosis: Often undiagnosed premortem. *Respir Med.* 2022;199:106882.
100. Statistisches Bundesamt Deutschland (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 12411-0005 Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2024. Aufgerufen am: 24.06.2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1723460778861#abreadcrumb>.
101. Pfizer Pharma GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Isavuconazol. 2024.
102. Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2020;115:e200430.
103. European Medicines Agency (EMA). Leaflet: Orphan medicines in the EU. 2024. Aufgerufen am: 05.02.2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf#:~:text=Criteria%20for%20orphan%20designation%20The%20medicine%20must%20treat%2C,than%205%20in%2010%2C000%20people%20across%20the%20EU.
104. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). GKV-Statistik KM6. Mitglieder und Versicherte zusammen (Stichtag: 1 Juli 2023) 2023.

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 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-6 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Aufsättigung: 1x alle 8h an Tag 1 und 2 (insg. 6 Dosen) danach Erhaltungsdosis: 1x täglich bis Tag 84	88	1
Isavuconazol (CRESEMBA 100 mg oder 40 mg Hartkapseln)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 16 kg	Aufsättigung: 1x alle 8h an Tag 1 und 2 (insg. 6 Dosen) danach Erhaltungsdosis: 1x täglich bis Tag 84	88	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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> <p>Quellen: (1)</p> <p>a: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz, bzw.: beziehungsweise, ggf.: gegebenenfalls, Halbs.: Halbsatz, insg.: insgesamt, kg: Kilogramm, SGB: Sozialgesetzbuch, z. B.: zum Beispiel, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Isavuconazol

Sowohl bei intravenöser (i. v.) als auch oraler Verabreichung erfolgt zu Beginn der Behandlung in den ersten 48 Stunden (Tag 1 und 2) eine Aufsättigung von Isavuconazol über insgesamt 6 Anwendungen. Die Einnahme der Erhaltungsdosis erfolgt 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis einmal täglich (1). Die Fachinformationen geben keine maximale Behandlungsdauer an. In der zulassungsbegründenden Studie 9766-CL-0107 lag die maximale Behandlungsdauer bei 84 Tagen (12 Wochen), welche als Berechnungsgrundlage herangezogen werden. Es ergeben sich demnach inklusive der Aufsättigung 88 Behandlungen (Einzeldosen) an maximal 84 Tagen.

Für eine Behandlungsdauer über 6 Monate hinaus sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Ein Wechsel zwischen oraler und intravenöser Darreichungsform ist ohne Dosisanpassung möglich, wenn klinisch indiziert (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Aufsättigung: 1x alle 8h an Tag 1 und 2 (insg. 6 Dosen) danach Erhaltungsdosis: 1x täglich bis Tag 84	84
Isavuconazol (CRESEMBA 100 mg oder 40 mg Hartkapseln)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 16 kg	Aufsättigung: 1x alle 8h an Tag 1 und 2 (insg. 6 Dosen) danach Erhaltungsdosis: 1x täglich bis Tag 84	84

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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> <p>Quellen: (1)</p> <p>a: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz, bzw.: beziehungsweise, ggf.: gegebenenfalls, Halbs.: Halbsatz, insg.: insgesamt, kg: Kilogramm, SGB: Sozialgesetzbuch, z. B.: zum Beispiel, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol (CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	84	5,4 mg/kg KG (62,64 mg) ^a bis 200 mg ^b	62,64 mg x 88 = 5.512,32 mg bis 200 mg x 88 = 17.600,00 mg
Isavuconazol (CRESEMBA 100 mg oder 40 mg Hartkapseln)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 16 kg bis < 32 kg	84	2 x 40 mg ^c (80 mg) bis 4 x 40 mg ^c (160 mg)	80 mg x 88 = 7.040,00 mg bis 160 mg x 88 = 14.080,00 mg
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 32 kg bis < 37 kg ^d	84	1 x 100 mg + 2 x 40 mg (180 mg)	180 mg x 88 = 15.840,00 mg
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 37 kg ^d	84	5 x 40 mg (200 mg) oder 2 x 100 mg (200 mg)	200 mg x 88 = 17.600,00 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^e	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quellen: (1)</p> <p>a: Die untere Spanne stellt die Dosierung von Kindern ab 1 Jahren dar. Für die Berechnung des Verbrauchs wird das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern ab 1 Jahr von 11,6 kg berücksichtigt (2). Bei einer Dosierung von 5,4 mg/kg KG ergibt sich eine Gesamtdosis von 62,64 mg (2). Der hier angegebene Verbrauch ist ohne Verwurf. Gemäß Fachinformation sollen angebrochene Durchstechflaschen nicht weiter verwendet werden. Für die Berechnung der Kosten wird daher mit ganzen Durchstechflaschen weiter gerechnet.</p> <p>b: Dosierung für Kinder und Jugendliche mit ≥ 37 kg KG. Die maximale Tagesdosis beträgt gemäß Fachinformation 200 mg.</p> <p>c: Die genaue Dosierung nach KG kann Tabelle 3-9 entnommen werden.</p> <p>d: Um die Anzahl einzunehmender Hartkapseln zu reduzieren können Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 32 kg gemäß Fachinformation auch die 100 mg Hartkapseln erhalten.</p> <p>e: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz, bzw.: beziehungsweise, ggf.: gegebenenfalls, Halbs.: Halbsatz, insg.: insgesamt, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, mg: Milligramm, SGB: Sozialgesetzbuch, z. B.: zum Beispiel, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Grundlage der Berechnung des Jahresverbrauch pro Patient:in für das jeweilige Arzneimittel sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Die Berechnung erfolgte anhand der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße.

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-8 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in errechnet sich durch Multiplikation des Verbrauchs pro Gabe mit den Behandlungen (Einzeldosen) pro Jahr.

$$[\text{Verbrauch pro Gabe} \times \text{Behandlungen (Einzeldosen) pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in}]$$

Nachfolgend wird das zu bewertende Arzneimittel hinsichtlich der verfügbaren Wirkstärken charakterisiert. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination.

Isavuconazol

Zu Beginn der Behandlung erfolgt für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr in den ersten 48 Stunden eine Aufsättigung von Isavuconazol für insgesamt 6 Anwendungen der jeweiligen Einzeldosis. Dies entspricht einer Einzeldosis alle 8 Stunden.

Die Einnahme der Erhaltungsdosis erfolgt 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis und erfolgt einmal täglich. Die maximale Behandlungsdauer lag in der zulassungsbegründenden Studie 9766-CL-0107 bei 84 Tagen (12 Wochen), welche hier als Berechnungsgrundlage herangezogen werden. Es ergeben sich demnach 88 Behandlungen (Einzeldosen) an maximal 84 Tagen. Für eine Behandlungsdauer über 6 Monate hinaus sollte jedoch eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Ein Wechsel zwischen oraler und intravenöser Darreichungsform ist ohne Dosisanpassung möglich, wenn klinisch indiziert.

Isavuconazol als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit einem KG < 37 kg beträgt die Einzeldosis 5,4 mg/kg i. v. Isavuconazol einmal täglich. Bei einem KG ≥ 37 kg beträgt die Einzeldosis 200 mg i. v. Isavuconazol einmal täglich.

Für die Berechnung des Verbrauchs wird das durchschnittliche Gewicht von Kindern und Jugendlichen von 1 bis 18 Jahren gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2) zugrunde gelegt. Dies beträgt für Kinder ab 1 Jahr bis unter 2 Jahren 11,6 kg.

Somit ergibt sich für Kinder von 1 bis 2 Jahren ein Verbrauch von 11,6 kg x 5,4 mg/kg = 62,64 mg pro Gabe und 5.512,32 mg über einen maximalen Behandlungsverlauf mit 88 Einzeldosen an 84 Tagen (62,64 mg x 88 = 5.512,32 mg). Dies wird daher als untere Spanne in Tabelle 3-8 angegeben. Da für Kinder und Jugendliche mit mehr als 37 kg KG eine Dosis von 200 mg pro Tag gegeben wird, beträgt die obere Spanne über den gesamten Behandlungsverlauf demnach 200 mg x 88 = 17.600 mg.

Die maximale Tagesdosis beträgt gemäß Fachinformation 200 mg. Laut Fachinformation soll das entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel mit entweder Natriumchlorid oder Dextroselösung gefüllt werden. Die Konzentration der Infusionslösung soll ungefähr 0,4-0,8 mg Isavuconazol pro Milliliter betragen. Angebrochene Durchstechflaschen sind gemäß Fachinformation zu entsorgen.

Zur weiteren Berechnung der Arzneimittelkosten werden daher ganze Durchstechflaschen berücksichtigt (1).

Isavuconazol Hartkapseln

Für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 16 kg stehen auch Hartkapseln mit 40 mg Isavuconazol zur Verfügung. Die Dosierung erfolgt gestaffelt nach Körpergewicht (siehe Tabelle 3-9). Um die Anzahl einzunehmender Hartkapseln zu reduzieren können Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren und einem KG ≥ 32 kg auch die 100 mg Hartkapseln erhalten (1).

Kinder mit einem Gewicht von 16 bis < 18 kg erhalten in der Erhaltungsdosis 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 80 mg) als untere Spanne, während als obere Spanne Kinder mit einem Gewicht ab 37 kg 5 Hartkapseln à 40 mg oder 2 Hartkapseln à 100 mg (insgesamt jeweils 200 mg) Isavuconazol erhalten.

Tabelle 3-9: Dosierungsschema der 40 mg Isavuconazol Hartkapseln

Körpergewicht (kg)	Aufsättigungsdosis (alle 8 h für die ersten 48 h) ^a	Erhaltungsdosis (1x täglich)
16 bis < 18	2x 40 mg Hartkapseln	2x 40 mg Hartkapseln
18 bis < 25	3x 40 g Hartkapseln	3x 40 g Hartkapseln
25 bis < 32	4x 40 mg Hartkapseln	4x 40 mg Hartkapseln
32 bis < 37	1x 100 mg Hartkapsel und 2x 40 mg Hartkapseln	1x 100 mg Hartkapsel und 2x 40 mg Hartkapseln
≥ 37	5x 40 mg Hartkapseln oder 2x 100 mg Hartkapseln	5x 40 mg Hartkapseln oder 2x 100 mg Hartkapseln

Quellen: (1)
a: insgesamt 6 Einzeldosen
kg: Kilogramm, mg: Milligramm

Zweckmäßige Vergleichstherapie

CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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		
CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Dfl. à 200 mg PZN 12502965 Klinik-Einkaufspreis: 452,20 € ^a	452,20 € ^a
CRESEMBA 40 mg Hartkapseln	35 St. à 40 mg PZN 19363248 AVP: 928,14 €	875,38 € (2,00 € ^b ; 50,76 € ^c)
CRESEMBA 100 mg Hartkapseln	14 St. à 100 mg PZN 11193172 AVP: 928,14 €	875,38 € (2,00 € ^b ; 50,76 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^d	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quellen: (3)</p> <p>a: Klinikpackung, Taxe-Einkaufspreis inkl. 19 % Mehrwertsteuer</p> <p>b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>d: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz, AVP: Apothekenverkaufspreis, Dfl.: Durchstechflasche, Halbs.: Halbsatz, mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch, St: Stück, z. B.: zum Beispiel, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Berechnung der tatsächlichen Kosten vom Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel bzw. 5 % auf den für den Versicherten maßgeblichen Abgabepreis für sonstige Arzneimittel). Der Apothekenabschlag wird durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz in der Zeit vom 01.02.2023 bis zum 31.01.2025 auf 2,00 € erhöht (§ 130 Abs. 1a SGB V).
- Herstellerabschlag entsprechend § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer).

Die Kosten für Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

Im stationären Bereich fallen keine Rabatte nach § 130a Abs. 1 und § 130 Abs. 1 SGB V an. Es wird daher der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19% Mehrwertsteuer herangezogen.

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.07.2024 entnommen. Für diese Darstellung werden nur im Vertrieb befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Isavuconazol als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wird nur als Klinikverpackung vertrieben. Das Arzneimittel unterliegt daher nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der in der Lauer-Taxe gelistete Einkaufspreis von 1 Durchstechflasche à 200 mg Isavuconazol für Kliniken beträgt inklusive 19 % Mehrwertsteuer insgesamt 452,20 €.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Isavuconazol 40 mg Hartkapseln (35 St.) und 100 mg Hartkapseln (14 St.) beträgt 928,14 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom AVP die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2024 2,00 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Isavuconazol (CRESEMBA 100 mg oder 40 mg Hartkapseln)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 16 kg		0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: (1) a: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Abs.: Absatz, bzw.: beziehungsweise, etc.: et cetera, GKV.: Gesetzliche Krankenversicherung, Halbs.: Halbsatz, kg: Kilogramm, mg: Milligramm, SGB: Sozialgesetzbuch, z. B.: zum Beispiel, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Darstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen beschränkt sich gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich auf mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, anfallende Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, für Routineuntersuchungen sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Aus den Fachinformationen von Isavuconazol lassen sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen entnehmen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Behandlung mit Isavuconazol fallen laut Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an (1).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Isavuconazol (CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Isavuconazol (CRESEMBA 100 mg oder 40 mg Hartkapseln)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 16 kg		

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: (1) a: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Abs.: Absatz, bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Halbs.: Halbsatz, SGB: Sozialgesetzbuch, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isavuconazol (CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	39.793,60 ^a	0	0	39.793,60 ^a

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Isavuconazol (CRESEMBA 100 mg oder 40 mg Hartkapseln)	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 16 kg bis < 32 kg	4.401,91 bis 8.803,82	0	0	4.401,91 bis 8.803,82
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 32 kg bis < 37 kg	9.904,30	0	0	9.904,30
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit invasiver Aspergillose und einem Körpergewicht von ≥ 37 kg	11.004,78	0	0	11.004,78
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quellen: (4)</p> <p>a: Gemäß Fachinformation sollen angebrochene Durchstechflaschen entsorgt werden. Die dargestellten Kosten sind daher inklusive Verwurf (1).</p> <p>b: CRESEMBA mit dem Wirkstoff Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Halbs.: Halbsatz, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, SGB: Sozialgesetzbuch, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</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) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung von

- invasiver 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 (1).

Das vorliegende Modul 3A 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, mit **invasiver Aspergillose**.

Versorgungssituation

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für pädiatrische Patient:innen mit einer invasiven Aspergillose sind stark eingeschränkt. Zugelassen sind zur Erstlinientherapie nur die Wirkstoffe Voriconazol und Amphotericin B. Diese Wirkstoffe stellen in Übereinstimmung mit den Leitlinien für pädiatrische Patient:innen die bevorzugte Wahl dar, lassen jedoch im Hinblick auf das Wirkspektrum, die Handhabung im Klinikalltag (z. B. Notwendigkeit eines TDM), die ZNS-Gängigkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen eine Reihe von Versorgungslücken offen (siehe Abschnitt 3.2.2). Isavuconazol schließt diese Versorgungslücken und trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei.

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 ZNS erreichen (1). 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 (5-7).

Die **lineare Pharmakokinetik** von Isavuconazol bewirkt eine konstante Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ein **geringeres Wechselwirkungspotenzial** mit anderen Arzneimitteln ergibt (8-12). Eine routinemäßige Spiegelkontrolle (TDM) ist aus diesen Gründen nicht erforderlich und das Auftreten von Nebenwirkungen wird reduziert (8-13).

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 (1, 9, 11). Im Triazolvergleich wurde ebenso eine **geringere Lebertoxizität** beobachtet (9, 14-18). Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika ruft Isavuconazol **keine QTc-Verlängerung** hervor (9, 11, 19). 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 (1). 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.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Isavuconazol darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige enthaltene Bestandteile bekannt sind. Es darf nicht gleichzeitig mit Ketoconazol, hochdosiertem Ritonavir, oder 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 gegeben werden. Auch bei Patient:innen mit familiärem Short-QT-Syndrom soll Isavuconazol nicht eingesetzt werden (1).

In der Studie 9766-CL-0107, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen untersucht, wurde bei 3 von 31 Patient:innen (9,7 %) die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Die Gründe waren Reaktionen an der Einstichstelle, Hypotonie und Hämoptysis (jeweils 1 Patient:in) (20).

Stationärer und ambulanter Versorgungsbereich

Die intravenöse und orale Darreichungsform von Isavuconazol sind beliebig austauschbar. Die intravenöse Darreichungsform von Isavuconazol wird nur an Kliniken abgegeben, sodass eine intravenöse Therapie nur stationär stattfinden kann. Nach einem schnellen Behandlungsbeginn mit intravenösem Isavuconazol kann auf eine ambulante orale Therapie umgestellt werden, sodass der Patient aus dem Krankenhaus entlassen werden könnte.

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.

Bei der invasiven Aspergillose handelt es sich um eine seltene Infektion. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, insbesondere im pädiatrischen Bereich, und den Unsicherheiten, die bei der Ermittlung der Zielpopulation bestehen (siehe Abschnitt 3.2.3), ist eine Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Zur Beschreibung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und zusätzlicher GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen von Isavuconazol Hartkapseln sowie Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung herangezogen (1). Angaben zum Durchschnittsgewicht von Kindern und Jugendlichen wurden den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) entnommen (2). Darüber hinaus wurden zur Kostenberechnung von Isavuconazol die Preisinformationen und jeweiligen Abschlägen der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.07.2024 herangezogen.

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 Pharmaceutica Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CRESEMBA (Stand: August 2024). 2024.
2. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2024. Aufgerufen am: 08.08.2024. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=64410824&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=59528049&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=&D.000=3739&D.003=1000004.
3. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online (Stand: 01.07.2024). 2024. Aufgerufen am: 03.07.2024. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
4. Pfizer Pharma GmbH. Berechnung der Kosten der Therapie von Isavuconazol für die gesetzliche Krankenversicherung. 2024.
5. Broenen E, Mavinkurve-Groothuis A, Kamphuis-van Ulzen K, Brüggemann R, Verweij P, Warris A. Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Medical mycology case reports*. 2014;4:8-11.
6. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a University Hospital. *Journal of Infection*. 1996;33(1):23-32.
7. Lauten M, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, Mücke U, et al. Invasive mold disease of the central nervous system in children and adolescents with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of 29 contemporary patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(8):e27806.
8. Andes D, Azie N, Yang H, Harrington R, Kelley C, Tan RD, et al. Drug-Drug Interaction Associated with Mold-Active Triazoles among Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3398-406.
9. Batista MV, Ussetti MP, Jiang Y, Neofytos D, Cortez AC, Feriani D, et al. Comparing the Real-World Use of Isavuconazole to Other Anti-Fungal Therapy for Invasive Fungal Infections in Patients with and without Underlying Disparities: A Multi-Center Retrospective Study. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(2).
10. Klatt ME, Eschenauer GA. Review of Pharmacologic Considerations in the Use of Azole Antifungals in Lung Transplant Recipients. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2).

11. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR, 3rd. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(9):e0017722.
12. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2008;46(2):201-11.
13. Gu TM, Lewis JS, 2nd, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners.* 2021;28(6):1357-62.
14. DiPippo AJ, Kontoyiannis DP. Lack of Toxicity With Long-term Isavuconazole Use in Patients With Hematologic Malignancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2019;69(9):1624-7.
15. DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses.* 2019;62(1):81-6.
16. Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *J Fungi (Basel).* 2020;6(4).
17. Hamed K, Engelhardt M, Kovanda LL, Huang JJ, Yan J, Aram JA. Post-hoc analysis of the safety and efficacy of isavuconazole in older patients with invasive fungal disease from the VITAL and SECURE studies. *Scientific reports.* 2023;13(1):6730.
18. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2016;387(10020):760-9.
19. Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, et al. QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2017;101(6):782-90.
20. Astellas Pharma Global Development Inc. A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects; Clinical Study Report. 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fachinformation wurden den Fachinformationen von Isavuconazol entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Detaillierte Informationen zu den Dosierungsempfehlungen für die 200 mg Infusionslösung zur intravenösen Anwendung (Tabelle 3-15) und die 100 mg bzw. 40 mg Hartkapseln zum Einnehmen (Tabelle 3-16) finden Sie in den folgenden Tabellen.

Tabelle 3-15: 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		

Tabelle 3-16: 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 100 mg Kapseln	Fünfzehn Kapseln mit je 40 mg oder Sechs 100 mg Kapseln	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).

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.

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, Arzneimittelexanthem, 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.

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-Quadrat-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***CYP3A4/5-Inhibitoren***

Ketoconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). 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 Isavuconazol notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 Isavuconazol 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 der Fachinformation).

CYP2B6-Substrate

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

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 Pgp-Substrate handelt, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Colchicin und Dabigatranetexilat ist unter Umständen erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit Isavuconazol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation). 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 Isavuconazol 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 der Fachinformation).

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 Isavuconazol notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Arzneimittel, die CYP3A4/5 induzieren

Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Mögliche Beeinflussung der Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln durch Isavuconazol***Durch CYP3A4/5 metabolisierte Arzneimittel***

Isavuconazol ist ein mittelstarker CYP3A4/5-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol mit BCRP-Substraten ist Vorsicht geboten.

Renal über Transportproteine ausgeschiedene Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 2 bzw. Tabelle 3 der Fachinformation aufgelistet (Erhöhungen sind mit „↑“, Verringerungen mit „↓“ gekennzeichnet). Sofern nicht anders angegeben, wurden die in Tabelle 2 bzw. Tabelle 3 der Fachinformation aufgeführten Studien mit der empfohlenen Isavuconazol-Dosierung durchgeführt.

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.

Überdosierung***Symptome***

In einer QT-Studie traten bei Isavuconazol-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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIb der Produktinformation zu Isavuconazol (Stand August 2024) übernommen (2).

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

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

Es bestehen keine 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 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.

Es bestehen keine 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 Maßnahmen (3).

Tabelle 3-17: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsaspekte	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Ereignisse	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u> Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikobeherrschung:</u> Die Empfehlung, das Arzneimittel als intravenöse Infusion über mindestens 1 Stunde zu verabreichen, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu verringern, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation begründet. Die Empfehlung, die Infusion abzubrechen, wenn infusionsbedingte Reaktionen auftreten, die auf eine systemische Überempfindlichkeit hindeuten (wie z. B. anaphylaktische Reaktion, Hypotonie, Dyspnoe, Schwindel, Parästhesie, Übelkeit und Kopfschmerzen), wird in Abschnitt 4.4 und Gebrauchsinformation Abschnitt 2 gegeben. Die Nebenwirkungen, die mit infusionsbedingten Reaktionen gleichzusetzen sind, werden in Abschnitt 4.8 der Fachinformation und in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p><u>Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p>	keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Teratogenität	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3 Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikobeherrschung:</u> Isavuconazol wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen, wie in Abschnitt 4.6 der Fachinformation angegeben. Die präklinische Teratogenität wird in Abschnitt 5.3 beschrieben. Bei schwangeren Frauen sollte Isavuconazol nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt, wie in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation angegeben.</p> <p><u>Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</u> Fragebogen zur Nachbeobachtung der Schwangerschaft.</p>	Keine

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

Es bestehen keine 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 bis 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 Abschnitt 3.3 beziehen sich auf die Fachinformationen (1), den EPAR (2) sowie den Risk-Management-Plan (3) von Isavuconazol.

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 Pharmaceutica Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CRESEMBA (Stand: August 2024). 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR): CRESEMBA. 2024.
3. Basilea Pharmaceutica International Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR CRESEMBA (ISAVUCONAZOLE) v11 (Stand: 14.06.2024). 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: August 2024

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.