



(20611) CRESEMBA, Basilea Pharmaceutica International AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2018

1 Zulassung Swissmedic

CRESEMBA wurde von Swissmedic per 20. Oktober 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Invasive Aspergillose.

Isavuconazol wurde überwiegend bei Patienten mit pulmonaler Aspergillose sowie bei Befall der Nasennebenhöhlen untersucht. Für einen Befall tiefer Gewebe bzw. für eine disseminierte Aspergillose liegen bisher keine ausreichenden Daten vor.

Isavuconazol wurde überwiegend bei Infektionen durch A. fumigatus und A. flavus untersucht. Für andere Species liegen nur limitierte Daten vor (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Mukormykose bei Patienten mit Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B sowie bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz.

Isavuconazol wurde überwiegend bei Infektionen durch Rhizomucor- oder Rhizopus-Species untersucht (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Zu anderen Species liegen nur limitierte oder gar keine klinischen Daten vor. Dabei sind die für einige Species (insbesondere Mucor-Species) erhöhten MIC-Werte zu beachten.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Aktiver Wirkstoff von CRESEMBA ist Isavuconazol, das sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung aus Isavuconazoniumsulfat gebildet wird.

Isavuconazol übt eine fungizide Wirkung aus, indem es durch Inhibition des Cytochrom-P-450-abhängigen Enzyms Lanosterol-14-alpha-Demethylase, welches für die Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol verantwortlich ist, die Synthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen, blockiert. Dies führt zu einer Anreicherung von methylierten Sterolvorstufen und zu einem Mangel an Ergosterol in der Zellmembran, wodurch die Struktur und Funktion der Zellmembran der Pilze geschwächt wird.

Resistenzmechanismus:

Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Triazol-Antimykotika trat bei Mutationen der Cyp51A- und Cyp51B-Gene von Pilzen auf, die für das Zielprotein Lanosterol-14-alpha-Demethylase codieren, welches an der Biosynthese von Ergosterol beteiligt ist. Es wurde über Pilzstämmen mit reduzierter *in vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Isavuconazol berichtet, und eine Kreuzresistenz mit anderen Triazol Antimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.

Die ZulassungsinhaberIn hat die drei folgenden Studien beim BAG eingereicht:

Studie 1 (SECURE)

Maertens J. 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. *The Lancet* Volume 2016;387:760-9

Bei der Studie *SECURE* (9766-CL-0104) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie (n=532 (randomisiert n=527)), in der die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (n=263) gegenüber Voriconazol (n=264) gezeigt wurde.

Patienten welche der Isavuconazol-Therapie zugewiesen wurden, erhielten Isavuconazoniumsulfat 372 mg (äquivalent zu Isavuconazol 200 mg) intravenös dreimal täglich an den Tagen 1 und 2, gefolgt von (entweder intravenös oder oral) Isavuconazol 200 mg einmal täglich, gefolgt von einem entsprechenden Placebo nach 12 Stunden ab dem 3. Tag. Patienten welche der Voriconazol-Therapie zugewiesen wurden, erhielten die folgende Dosis: 6 mg/kg intravenös zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 4 mg/kg intravenös zweimal täglich am Tag 2. Voriconazol wurde entweder intravenös (4 mg/kg zweimal täglich) oder oral (200 mg zweimal täglich) ab Tag 3 verabreicht.

Das Protokoll erlaubte keine therapeutische Arzneimittelüberwachung (zur Aufrechterhaltung der Studien-Verblindung) und legte fest, dass die Behandlungsdauer maximal 84 Tage dauern sollte.

Primärer Endpunkt: Die Gesamtmortalität von Therapiebeginn bis einschliesslich Tag 42 in der ITT (ITT= Intention to treat) Population, betrug 19% (48 Patienten) für Isavuconazol und 20% (52 Patienten) für Voriconazol (angepasste Behandlungsdifferenz: -1.0%, 95% KI -7.8 bis 5.7). Die Studie erreichte den primären Endpunkt beim Zeigen der Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol versus Voriconazol, weil die obere Limite des 95% KI (5.7%) tiefer war als die präspezifizierte 10% Nicht-Unterlegenheits-Toleranz.

Der sekundäre Endpunkt, Gesamtansprechen (gemäss dem Data Review Committee) am Behandlungsende in der mITT (mycological Intention-to-treat) Population, war ähnlich für Isavuconazol und Voriconazol (komplettes Ansprechen: 35% [50/143] Patienten versus 36% [47/129]). Klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen am Behandlungsende, bestimmt durch das Data Review Committee, war ähnlich in der mITT Population. Bei 31 Patienten der Isavuconazol-Gruppe und 29 Patienten der Voriconazol-Gruppe wurde angenommen, dass der Behandlungserfolg nicht erreicht wurde, da sie keine Verbesserung zum Ausgangswert zeigten.

Studie 2 (VITAL)

Marty F. et.al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm openlabel trial and case-control analysis. *The Lancet Infectious Disease*. 2016; 16(7):828-37

In der einarmigen Open-Label-Studie mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit invasiver Pilzkrankheit verursacht durch seltene Pilze einschliesslich Mukormykose wurden weltweit Patienten in 34 Zentren rekrutiert. Es wurden 149 Patienten randomisiert. Von 37 Patienten mit Mukormykose wiesen 32 Patienten eine nachgewiesene Infektion auf und 5 Patienten eine wahrscheinliche Infektion.

Die Patienten erhielten Isavuconazol 200 mg dreimal täglich in sechs Dosen, gefolgt von 200 mg/d bis zur Auflösung der invasiven Pilzkrankheit, Versagen der Behandlung oder Verlängerung für 180 Tage oder mehr.

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrates an Tag 42. Bis zum Tag 42 gab es kein komplettes Ansprechen. 4 [11%] von 37 Patienten wiesen ein partielles Ansprechen der Isavuconazol-Behandlung auf, inklusive 3 Patienten, die Isavuconazol als primäre Behandlung erhielten und ein Patient, welcher eine refraktäre Erkrankung hatte.

Die sekundären Endpunkte beinhalten das Assessment des Gesamtansprechens, klinisches-, radiologisches und mykologisches Ansprechen sowie die Gesamtmortalität.

Die Mukormykose wurde am Tag 42 in 16 [43%] von 37 Patienten stabilisiert. Einer [3%] von 37 Patienten wies eine invasive Progression der Pilzkrankung auf (der Patient erhielt Isavuconazol als primäre Behandlung). Zum Tag 84 zeigten auf 37 Patienten gemäss dem Data Review Committee zwei Patienten [5%] ein komplettes Ansprechen, fünf Patienten [14%] ein partielles Ansprechen und 11 Patienten [30%] eine stabile Erkrankung. Zum Ende der Behandlung zeigten fünf [14%] von 35 Patienten ein komplettes Ansprechen gemäss dem Komitee. Bei zwei Patienten wurde die Behandlung nach Tag 180 fortgesetzt, dabei lag ein Assessment des Behandlungsendes dem Komitee nicht vor.

Am Tag 42 betrug die Gesamtmortalität 14 [38%] von 37 Patienten. Das Komitee teilte 8 Todesfälle [22%] als progressive invasive Pilzkrankungen ein. Am Tag 84 betrug die Gesamtmortalität 43% (16 von 37 Patienten). Besonders zu erwähnen ist, dass bei 8 Patienten mit einer gemischten invasiven Pilzkrankung inkl. einer mucoralen Infektion die Gesamtmortalität 25% (2 von 8 Patienten) an Tag 42 und 38% (3 von 8 Patienten) an Tag 84 betrug.

Studie 3

Horn D. et al. Hospital resource use of patients receiving isavuconazole vs. voriconazole for invasive mold infections in the phase III SECURE trial. *Journal of Medical Economics*. 2016

Diese Analyse untersucht die Krankenhausressourcen-Auslastung zwischen Patienten mit Isavuconazol versus Voriconazol in der SECURE Phase-III-Studie. Ein total von 532 Patienten war berechtigt in der Studie teilzunehmen, davon waren 527 Patienten randomisiert und 516 Patienten in die ITT Population eingeschlossen worden. Die Daten von 516 Patienten (258 pro Arm) wurden ausgewertet. Insgesamt war die mediane Aufenthaltsdauer (LOS/Length Of Stay) nicht unterschiedlich zwischen dem Isavuconazol (15.0 Tage [13.0-17.0]) und dem Voriconazol (16.0 Tage [14.0-17.0]; $p=0.607$) Arm. Die mediane Aufenthaltsdauer war kürzer, aber nicht signifikant bei Patienten mit einem BMI $>30\text{kg/m}^2$ (Isavuconazol 13.5 Tage versus Voriconazol 22.0 Tage; HR=1.57; 95% KI= 0.70 bis 3.52) oder im Alter >65 Jahre (Isavuconazol 15.0 Tage versus Voriconazol 20.0 Tage; HR=1.37; 95% KI 0.87 bis 2.16).

Die **Sicherheit** von Isavuconazol wurde in zwei Phase III-Studien untersucht, in welchen insgesamt $n=403$ Patienten mit CRESEMBA behandelt wurden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren dabei erhöhte Leberwerte (7.9%), Übelkeit (7.4%), Erbrechen (5.5%) und Dyspnoe (3.2%).

In der SECURE-Studie hatten praktisch alle Patienten in der Sicherheits-Population zumindest eine behandlungsbedingte unerwünschte Wirkung (247 [96%] erhielten Isavuconazol und 255 [98%] erhielten Voriconazol; $p=0.122$). Die fünf häufigsten unerwünschten Wirkungen, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten waren Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber und Hypokalämie. Der Patientenanteil der behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen nach dem Organklassensystem waren ähnlich für fast alle Kategorien, obwohl Isavuconazol-behandelte Patienten signifikant tiefere Frequenz bei hepatobiliäre Beschwerden, Augenbeschwerden sowie Haut und Unterhautzellgewebe-Beschwerden zeigten. Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen war ähnlich in beiden Behandlungsgruppen. Signifikant weniger Patienten berichteten unerwünschte Wirkungen, welche vom Versuchsleiter als arzneimittelbezogen erachtet wurden, für Isavuconazol als für Voriconazol (109 [42%] vs. 155 [60%]; $p<0.001$). Zusätzlich erfuhren weniger mit Isavuconazol behandelte Patienten eine arzneimittelbezogene unerwünschte Wirkung innerhalb der folgenden Organklassensystem: hepatobiliäre Beschwerden, Laboruntersuchungen, Augenbeschwerden und psychiatrische Beschwerden. Permanente Arzneimittelbeendigungen aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschter Wirkungen waren weniger häufig mit Isavuconazol (37 [14%] versus 59 [23%]).

Permanente Arzneimittelbeendigungen aufgrund von arzneimittelbezogenen unerwünschten Wirkungen waren tiefer für Isavuconazol als für Voriconazol (21 [8%] versus 35 [14%]).

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet bei Patienten mit Mucormykosis waren ähnlich bei der Verteilung zu jenen berichtet in der SECURE Studie. 34 [25%] von 135 Patienten zeigten eine Verlängerung des QTc von mehr als 30 ms während der Isavuconazol-Therapie.

Die **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** veröffentlichte eine überarbeitete Guideline für die Behandlung der Aspergillose im Jahr 2016. Die Leitlinie der **American Thoracic Society (ATS)** von 2016 zu Diagnostik und Management der Aspergillose nennt Voriconazol als initiale Therapie zur Behandlung der invasiven Aspergillose. Alternative Therapien sind liposomales Amphotericin B oder Isavuconazol. Nur wenn die genannten Substanzen kontraindiziert sind, sollte ein Echinocandin (Micafungin oder Caspofungin) verwendet werden.

Zudem reichte die Zulassungsinhaberin die ECIL-6 Guideline mit dem Titel „*EC/L-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients*“ (Tissot et al. *Haematologica* 2016) ein.

Für die invasive Aspergillose wurde für Voriconazol und Isavuconazol eine Evidenz AI vergeben. Dabei wird angemerkt, dass es gleich wirksam wie Voriconazol aber besser verträglich ist. Liposomales Amphotericin B weist eine BI auf. Für Caspofungin wurde eine CII und für Itraconazol eine CIII gegeben. In der ECIL-6 wird angemerkt, dass Amphotericin B, Posaconazol und Isavuconazol die potentesten Mittel bei der Behandlung der Mucormycosis *in vitro* sind. Zurzeit liegt keine validierte Minimalhemmkonzentration für eines dieser Arzneimittel vor. Die ECIL-6 empfiehlt als Erstlinientherapie bei der Mucormycosis folgende Arzneimittel: Liposomales Amphotericin B weist eine Evidenz BII (tägliche Dosis: 5 mg/kg) und Posaconazol eine CIII (keine Daten, die eine Erstlinientherapie unterstützen). Alternative, wenn Amphotericin B Formulierungen absolut kontraindiziert sind) auf. Für die Zweitlinien- sowie Erhaltungstherapie der Mucormycosis empfiehlt die ECIL-6 folgende Arzneimitteltherapien: Posaconazol mit

einer BI I (Zweitlinientherapie) bzw. BI ii (Erhaltungstherapie: Überlappen der Erstlinientherapie für wenige Tage um optimale Serumlevel zu erreichen. Das Monitoring der Serumlevel ist indiziert.) sowie Kombination von lipiden Amphotericin B und Caspofungin bzw. Kombination mit lipiden Amphotericin mit einer BII und Posaconazol mit einer BIII.

Fazit

Standardtherapien gegen Aspergillose sind Voriconazol und liposomales Amphotericin B, wobei nur letzteres sowohl bei Aspergillus als auch bei Mukormykose zugelassen ist.

Isavuconazol ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich. Bei ähnlicher Wirksamkeit besteht ein teilweise günstigeres Nebenwirkungsprofil, und es kommt zu weniger hepatobiliären, dermatologischen und okulären Nebenwirkungen.

Die Pharmakokinetik sowohl der oralen als auch der intravenösen Darreichungsformen von Isavuconazol ist linear und proportional zu der verabreichten Dosis, sodass die therapeutische Dosis zuverlässig bestimmt werden kann. Die beiden galenischen Zubereitungen sind durch ihre hohe Bioverfügbarkeit austauschbar.

Isavuconazol hat im Vergleich zu Voriconazol ein deutlich geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva, welche über Zytochrom P450 3A4/5 metabolisiert werden, woraus ein geringeres Risiko für Abstoßungsreaktionen oder Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten resultiert, einer wesentlichen Risikogruppe für die Ausprägung der invasiven Aspergillose.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Initialdosis beträgt 200 mg Isavuconazol (entspricht einer Durchstechflasche oder 2 Kapseln) alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden (insgesamt 6 Anwendungen).

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 200 mg Isavuconazol (entspricht einer Durchstechflasche oder 2 Kapseln) einmal täglich; die Einnahme hat 12 bis 24 Stunden nach der letzten Initialdosis zu beginnen. Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden.

10 ml Durchstechflasche mit 200 mg Isavuconazol (entspricht 372.6 mg Isavuconazoniumsulfat) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1 Durchstechflasche pro Packung. Hartkapseln 100 mg Isavuconazol (entspricht 186.3 mg Isavuconazoniumsulfat) à 14 Stück.

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

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

IQWiG: „Der Zusatznutzen eines Orphan Drug wird durch die Zulassung als belegt erachtet. Das Ausmass

des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. “

G-BA: „Zusatznutzen von CRESEMBA bei der invasiven Aspergillose:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie SECURE (9766-CL-0104) [. . .] zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten kein quantifizierbarer Zusatznutzen von Isavuconazol ableiten. Die unsichere Evidenzlage zur eingesetzten Dosierung, bedingt durch die im Rahmen der Zulassung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführten Dosisfindungsstudien, erschwert die Interpretation der Daten.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmass des Zusatznutzens für Isavuconazol im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-Nutzen V unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmasses des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien, gering, beträchtlich oder erheblich auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt [. . .]

Zusatznutzen von CRESEMBA bei der Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist:

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103) [. . .]. Die Bewertung des Ausmasses des Zusatznutzens von Isavuconazol erfolgt aufgrund der Evidenz einer einarmigen Studie mit sehr kleiner Fallzahl (13 bewertungsrelevante Patienten). Die Bewertung dieser Studiendaten ist durch diese sehr kleine Fallzahl, durch das offene, einarmige Studienkonzept, der ausgeprägten Heterogenität der Patienten hinsichtlich der Baseline-Charakteristika und der fehlenden Kontrolle mit anderen antifungalen Wirkstoffen sehr erschwert. Es ergibt sich durch diese Aspekte ein hohes Verzerrungspotential.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Isavuconazol im Anwendungsgebiet Mukormykose bei Patienten, bei denen Amphotericin B nicht angemessen ist, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-Nutzen V unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmasses des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien, gering', beträchtlich ' oder, erheblich ' auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt [. .]."

HAS: „Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que /e service médical rendu par CRESEMBA est important dans /e traitement de l'aspergillose invasive. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRESEMBA est important dans le traitement de la mucormykose chez /es patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans /es indications et aux posologies de l'AMM.

Au vu des données disponibles, la Commission considère que CRESEMBA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge :

- des aspergilloses invasives, et
- des mucormycoses. "

NICE: Es liegt keine Beurteilung vor.

SMC: "Isavuconazole (CRESEMBA) is accepted for use within NHS Scotland { . . . } This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of isavuconazole. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting. "

NCPE: "Isavuconazole (CRESEMBA) is indicated for the treatment of invasive aspergillosis Rapid Review Commenced Completed Outcome 11/04/2016 11/05/2016 Full Pharmacoeconomic Evaluation **Recommended at the submitted price.**

Isavuconazole (CRESEMBA) is indicated in adults for the treatment of mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate. Rapid Review Commenced Completed Outcome 11/04/2016 11/05/2016 Full Pharmacoeconomic Evaluation **Not Recommended.** "

Sekundärliteratur

Arzneimitteltherapie: „Isavuconazol ist ein neues Triazol-Derivat mit einer guten Aktivität gegen zahlreiche Pilze, einschliesslich Aspergillus- und viele Mucoraceae-Arten. Es wurde kürzlich von der Europäischen Kommission zur Therapie Erwachsener mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose zugelassen.

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde gezeigt, dass seine Wirksamkeit in der Therapie der invasiven Aspergillose einer herkömmlichen Behandlung mit Voriconazol nicht unterlegen ist. In einer zusätzlichen offenen Studie konnte dokumentiert werden, dass Isavuconazol in der Therapie der invasiven Mukormykose zu ähnlichen Ergebnissen führt wie eine Standardtherapie mit Amphotericin B und Posaconazol. Isavuconazol ist wie andere Azole der zweiten Generation in einer intravenösen und oralen Formulierung verfügbar, weist günstige pharmakokinetische Eigenschaften, verglichen mit Voriconazol weniger Interaktionen mit anderen Substanzen und eine bessere Verträglichkeit auf " Arzneimitteltherapie 2016; 34:4 78-81.

Arzneimitteltherapie (Expertensicht): „Isavuconazol ist zur Behandlung invasiver Aspergillus-Infektionen indiziert und das erste Arzneimittel in Deutschland, das für die Therapie von Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, zugelassen ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol für die Behandlung einer invasiven Aspergillose wurde in einer Doppelblindstudie mit einem Voriconazol-Kontrollarm untersucht. In einer prospektiven, unkontrollierten Studie erhielten 37 Patienten mit gesicherter oder vermuteter Mukormykose Isavuconazol. Auf der Grundlage bisheriger Daten scheint Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol und Amphotericin B eine bessere Verträglichkeit und die für Azol-Antimykotika typischen Wechselwirkungen in geringerem Ausmass zu besitzen, bei gleichzeitig günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften. " Arzneimitteltherapie 2016;34:482-4.

Medizinischer Bedarf

Invasive Aspergillosen und Mukormykosen treten vor allem bei immungeschwächten und onkologischen Patienten auf. Sie sind trotz adäquater Therapie mit einer hohen Letalität verbunden. Das Standardmedikament zur Primärtherapie invasiver Aspergillosen ist Voriconazol (mit Ansprechraten zwi-

schen 30 und 50%). Es zeigt allerdings bei Mucormykosen keine Wirksamkeit. Zur Therapie von Mucormykosen wird derzeit nur liposomales Amphotericin B (evtl. auch Posaconazol) eingesetzt. Mit Isavuconazol steht nun eine neue Alternative zur Behandlung erwachsener Patienten zur Verfügung, die an einer invasiven Aspergillose erkrankt sind oder an einer Mucormykose und bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angezeigt ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- Aufgrund des therapeutischen Quervergleichs mit VFEND Tabletten à 50 mg, 56 Stück (FAP Fr. 807.40) für CRESEMBA Kapseln à 100 mg auf der Grundlage der Kurkosten für 90 Tage (TQV-Preis = Fr. 773.04). Aufgrund des Preisvergleiches mit AMBISOME Durchstechflasche à 50 mg (FAP Fr. 218.67) und VFEND Durchstechflasche à 200 mg (FAP Fr. 166.18) für CRESEMBA Durchstechflasche à 200 mg auf der Grundlage der Kurkosten für 90 Tage (TQV-Preis = Fr. 682.62).
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):

Durchstechflasche à 200 mg	Fr. 511.07
Kapseln à 100 mg, 14 Stück	Fr. 779.45

für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Frankreich, Österreich

für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:

1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153,

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Durchstechflasche à 200 mg	Fr. 596.85	Fr. 701.60
Kapseln à 100 mg, 14 Stück	Fr. 776.25	Fr. 907.55