

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Isavuconazol

Vom 4. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Mai 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Isavuconazol wie folgt ergänzt:**

Isavuconazol

Beschluss vom: 4. Mai 2016

In Kraft getreten am: 4. Mai 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassene Anwendungsgebiete:

Isavuconazol (Cresemba[®]) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- a) invasiver Aspergillose
- b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Isavuconazol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Invasive Aspergillose

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

- b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:a) Invasive AspergilloseErgebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) nach Endpunkten¹:

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität bis Tag 42^{a)}					
myITT	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	0,841 [0,505; 1,402] 0,507 ^{b)}
ITT ^{c)}	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	0,923 [0,649; 1,313] 0,656 ^{b)}
Gesamtmortalität bis Tag 84					
myITT	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	0,788 [0,541; 1,148] 0,214 ^{b)}
ITT	258	75 (29,1)	258	80 (31,0)	0,938 [0,720; 1,220] 0,631 ^{b)}
Morbidität					
Klinisches Ansprechen gemäß DRC (Data Review Committee) bis Tag 42^{d)}					
myITT	123	77/119 (64,7)	108	61/101 (60,4)	1,071 [0,872; 1,317] 0,513
ITT	258	142/222 (64,0)	258	127/219 (58,0)	1,103 [0,950; 1,281] 0,200
Lebensqualität					
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.					
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
myITT	123	118 (95,9)	108	106 (98,1)	0,977 [0,935; 1,022] 0,102
Safety	257	247 (96,1)	259	255 (98,5)	0,976 [0,948; 1,005] 0,102

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

- myITT-Population: Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose, basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests (N=231), beurteilt durch das DRC (Data Review Committee).
- ITT-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=516).
- Safety-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=516). Das Patientenkollektiv der Safety-Population entspricht demjenigen der ITT-Population, wobei ein Patient der Isavuconazol-Gruppe initial Voriconazol erhielt und in der Safety-Population der Voriconazol-Gruppe zugeordnet wurde.

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Schwerwiegende UE^{e)}					
myITT	123	71 (57,7)	108	71 (65,7)	0,878 [0,716; 1,076] 0,210
Safety	257	134 (52,1)	259	149 (57,5)	0,906 [0,775; 1,060] 0,220
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte					
myITT	123	22 (17,9)	108	26 (24,1)	0,743 [0,448; 1,232] 0,249
Safety	257	37 (14,4)	259	59 (22,8)	0,632 [0,435; 0,918] 0,016
UE, das zum Tod führte					
myITT	Es liegt keine Auswertung vor.				
Safety	257	62 (24,1)	259	72 (27,8)	0,868 [0,648; 1,163] 0,342
SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
myITT	123	82 (66,7)	108	81 (75,0)	0,889 [0,753; 1,049] 0,164
Safety	257	174 (67,7)	259	180 (69,5)	0,974 [0,867; 1,095] 0,661
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
myITT	123	80 (65,0)	108	74 (68,5)	0,949 [0,791; 1,139] 0,575
Safety	257	152 (59,1)	259	158 (61,0)	0,970 [0,842; 1,116] 0,666
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
myITT	123	72 (58,5)	108	69 (63,9)	0,916 [0,746; 1,125] 0,404
Safety	257	148 (57,6)	259	144 (55,6)	1,036 [0,890; 1,205] 0,649
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums					
myITT	123	67 (54,5)	108	72 (66,7)	0,817 [0,663; 1,007] 0,059
Safety	257	143 (55,6)	259	147 (56,8)	0,980 [0,842; 1,142] 0,799
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
myITT	123	60 (48,8)	108	59 (54,6)	0,893 [0,696; 1,146] 0,374
Safety	257	108 (42,0)	259	121 (46,7)	0,900 [0,741; 1,092] 0,284

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Erkrankungen des Nervensystems					
myITT	123	46 (37,4)	108	40 (37,0)	1,010 [0,722; 1,413] 0,955
Safety	257	95 (37,0)	259	89 (34,4)	1,076 [0,853; 1,357] 0,537
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
myITT	123	43 (35,0)	108	46 (42,6)	0,821 [0,593; 1,137] 0,235
Safety	257	86 (33,5)	259	110 (42,5)	0,788 [0,630; 0,985] 0,036
Untersuchungen					
myITT	123	35 (28,5)	108	41 (38,0)	0,750 [0,518; 1,085] 0,126
Safety	257	85 (33,1)	259	96 (37,1)	0,892 [0,705; 1,129] 0,343
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
myITT	123	40 (32,5)	108	36 (33,3)	0,976 [0,675; 1,411] 0,896
Safety	257	77 (30,0)	259	82 (31,7)	0,946 [0,731; 1,226] 0,676
Psychiatrische Erkrankungen					
myITT	123	38 (30,9)	108	43 (39,8)	0,776 [0,546; 1,103] 0,157
Safety	257	70 (27,2)	259	86 (33,2)	0,820 [0,630; 1,068] 0,142
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
myITT	123	27 (22,0)	108	31 (28,7)	0,765 [0,489; 1,195] 0,239
Safety	257	69 (26,8)	259	77 (29,7)	0,903 [0,686; 1,189] 0,468
Gefäßerkrankungen					
myITT	123	29 (23,6)	108	38 (35,2)	0,670 [0,445; 1,008] 0,055
Safety	257	67 (26,1)	259	77 (29,7)	0,877 [0,664; 1,158] 0,355
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
myITT	123	24 (19,5)	108	31 (28,7)	0,680 [0,427; 1,083] 0,105
Safety	257	55 (21,4)	259	58 (22,4)	0,956 [0,690; 1,324] 0,785

Studien- population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Herzerkrankungen					
myITT	123	20 (16,3)	108	29 (26,9)	0,606 [0,364; 1,006] 0,053
Safety	257	43 (16,7)	259	57 (22,0)	0,760 [0,532; 1,086] 0,132
Augenerkrankungen					
myITT	123	19 (15,4)	108	31 (28,7)	0,538 [0,323; 0,895] 0,017
Safety	257	39 (15,2)	259	69 (26,6)	0,570 [0,400; 0,811] 0,002
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
myITT	123	18 (14,6)	108	18 (16,7)	0,878 [0,482; 1,600] 0,671
Safety	257	33 (12,8)	259	39 (15,1)	0,853 [0,555; 1,311] 0,468
Erkrankung der Leber und Gallenblase					
myITT	123	13 (10,6)	108	15 (13,9)	0,761 [0,379; 1,527] 0,442
Safety	257	23 (8,9)	259	42 (16,2)	0,552 [0,342; 0,890] 0,015
Erkrankung des Immunsystems					
myITT	123	7 (5,7)	108	10 (9,3)	0,615 [0,242; 1,559] 0,305
Safety	257	20 (7,8)	259	25 (9,7)	0,806 [0,460; 1,414] 0,453
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
myITT	123	12 (9,8)	108	10 (9,3)	1,054 [0,474; 2,341] 0,898
Safety	257	19 (7,4)	259	31 (12,0)	0,618 [0,358; 1,065] 0,083
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
myITT	123	6 (4,9)	108	8 (7,4)	0,659 [0,236; 1,838] 0,425
Safety	257	14 (5,4)	259	13 (5,0)	1,085 [0,520; 2,263] 0,827
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
myITT	123	3 (2,4)	108	7 (6,5)	0,376 [0,100; 1,419] 0,149
Safety	257	8 (3,1)	259	13 (5,0)	0,620 [0,261; 1,471] 0,278

Studien-population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Endokrine Erkrankungen					
myITT	123	2 (1,6)	108	1 (0,9)	1,756 [0,161; 19,098] 0,644
Safety	257	5 (1,9)	259	3 (1,2)	1,680 [0,406; 6,955] 0,474
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					
myITT	123	0 (0)	108	0 (0)	-
Safety	257	3 (1,2)	259	2 (0,8)	1,512 [0,255; 8,972] 0,649
Soziale Umstände					
myITT	123	0 (0)	108	0 (0)	-
Safety	257	0 (0)	259	1 (0,4)	0,336 [0,014; 8,208] 0,504
a) Primärer Endpunkt. b) Nicht-Unterlegenheit nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, berechnet auf Grundlage der Behandlungsunterschiede (stratifiziert nach geografischer Region, allogenen Knochenmarkstransplantations-Status und unkontrollierter Malignität). Die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% wurde dabei durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht überschritten. c) Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und fünf Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor. d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt. e) Ein UE mit einer fehlenden Angabe zur Schwere galt als schwerwiegendes UE.					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

- b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist

Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) nach Endpunkten²; entsprechend dem Anwendungsgebiet werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten der mITT-Mucorales-Population dargestellt, die refraktär oder intolerant auf eine vorherige Behandlung waren:

mITT-Mucorales	refraktär ^{a)} (N=11) n (%)	intolerant ^{b)} (N=5) n (%)
Mortalität		
Gesamt mortalität bis Tag 42 ^{c)}	5 (45,5)	2 (40,0)
Gesamt mortalität bis Tag 84 ^{c)}	5 (45,5)	2 (40,0)

² Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

miTT-Mucorales	refraktär^{a)} (N=11) n (%)	intolerant^{b)} (N=5) n (%)
Morbidität		
Klinisches Ansprechen gemäß DRC bis Tag 42 ^{d)}	3/9 (33,3)	2/4 (50,0)
Lebensqualität		
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.		
Nebenwirkungen		
Für die relevante Patientenpopulation (n=13) liegen keine auswertbaren Daten zu Sicherheitsendpunkten vor.		
<ul style="list-style-type: none"> a) Bei 10 von 11 Patienten handelte es sich um Patienten, die refraktär auf Amphotericin B sind. b) Bei 3 von 5 Patienten handelte es sich um Patienten, die intolerant auf Amphotericin B sind. c) Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus vor Tag 42 oder Tag 84 oder einer fehlenden Erhebung vor Tag 42 oder Tag 84 wurden als verstorben behandelt. d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt. 		
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Invasive Aspergillose:

ca. 1 265 bis 4 920 Patienten.

b) Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist:

ca. 28 bis 422 Patienten.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cresemba[®] (Wirkstoff: Isavuconazol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002734/WC500196128.pdf

Die Behandlung mit Isavuconazol soll von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung invasiver Mykosen besitzt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Isavuconazol	52 510,46 € – 237 027,35 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Mai 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken