

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Isavuconazol (neues Anwendungsgebiet: Aspergillose, ≥ 1 bis
 ≤ 17 Jahre)

Vom 20. März 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35

5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt	67
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie –, Universitätsklinikum Münster	80
D.	Anlagen	104
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	104

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Isavuconazol (Cresemba) wurde am 15. November 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. August 2024 hat Isavuconazol die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. September 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Isavuconazol mit dem neuen Anwendungsgebiet „Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit invasiver Aspergillose“ eingereicht.

Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-24) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden ¹ wurde in der Nutzenbewertung von Isavuconazol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba) gemäß Fachinformation

Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isavuconazol wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Die Bewertung von Isavuconazol im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Phase-II-Studie 9766-CL-0107.

Bei der Studie 9766-CL-0107 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Teilpopulation der Personen mit invasiver Aspergillose relevant.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

In die Studie wurden 31 Patientinnen und Patienten im Alter von im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren eingeschlossen, bei denen gemäß den EORTC/MSG-Kriterien von 2008 eine nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche invasive Pilzerkrankung vorlag. Für die Einstufung als eine mögliche invasive Pilzinfektion musste ein klinisches Anzeichen (Erkrankung der unteren Atemwege, Sino-nasale Infektion, ZNS-Infektion) und ein Wirtsfaktor (insbesondere Immunsuppression) vorliegen. Die invasive Pilzerkrankung musste innerhalb von 10 Kalendertagen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments durch diagnostische Tests als wahrscheinlich oder nachgewiesen eingestuft werden. Für die Bestätigung einer wahrscheinlichen Pilzerkrankung musste neben klinischen Anzeichen und dem Vorliegen von Wirtsfaktoren auch der Nachweis eines mykologischen Kriteriums vorliegen (zytologisch, mikroskopischer Nachweis oder Erregerkultur einer nichtsterilen Probe bzw. Galactomannan-Test). Bei nachgewiesenen Pilzinfektionen lag ein Nachweis von Pilzelementen im erkrankten Gewebe oder Blut vor. Bei der Auswertung der Studie wurde nicht zwischen nachgewiesener und wahrscheinlicher invasiver Aspergillose unterschieden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist zusammengefasst insbesondere die Population mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Aspergillose relevant (N=12). Die Population mit möglicher invasiver Pilzerkrankung (N=16) wird ebenfalls betrachtet, um den Bedingungen im klinischen Alltag Rechnung zu tragen, die regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis erfordern. Auch diese Patientinnen und Patienten werden den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. Zudem ist es möglich, dass eine Therapie mit Isavuconazol auch für diese Patientengruppe einen Nutzen hat, sofern eine Aspergillose oder Mukormykose vorlag, jedoch der Nachweis eines mykologischen Kriteriums oder des Pilzerregers nicht möglich war. Darüber hinaus umfasste die Studie zwei Teilnehmende, bei denen eine andere invasive Pilzerkrankung als eine Aspergillose oder Mukormykose nachgewiesen werden konnte und eine Person, bei der eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Mukormykose vorlag. Diese Patientinnen und Patienten werden im vorliegenden Beschluss nicht betrachtet.

Die laut Studienprotokoll vorgesehene maximale Behandlungsdauer bei invasiver Aspergillose betrug im Rahmen der Studie 9766-CL-0107 84 Tage. Die tatsächliche Behandlungsdauer konnte davon abweichen und auch darüber hinausgehen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 49,5 Tage (2 - 99) bei nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und 69,0 Tage (6 - 181) bei möglicher invasiver Pilzerkrankung. Nach dem Behandlungsende war ein Follow-Up an Tag 30 und an Tag 60 (± 7) vorgesehen.

Mortalität

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bis zum Tag 42. Bis Tag 42 sind zwei Personen verstorben, davon eine Person mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und eine Person mit möglicher invasiver Pilzerkrankung.

Morbidität

Die Morbidität wurde in der Studie 9766-CL-0107 über die sekundären Wirksamkeitsendpunkte klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen sowie den aus den vorgenannten Einzelkomponenten zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkt Gesamtansprechen erhoben.

Gesamtansprechen

„Gesamtansprechen“ ist ein kombinierter Endpunkt, welcher aus den Komponenten „Klinisches Ansprechen“, „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ besteht. Die Dokumentation von klinischen, mykologischen und radiologischen Erhebungen,

Tests und Prozeduren zur Bewertung der Einzelkomponenten erfolgte fortlaufend während der gesamten Behandlungsdauer, jedoch nur bis zum Behandlungsende (EOT).

Das „Gesamtansprechen“ wurde als „Erfolg“ bewertet, wenn alle 3 Einzelkomponenten als erfolgreich eingestuft wurden (ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Erfolgskriterien der einzelnen Komponenten s. u.). Dabei wurde eine Unterteilung in „Vollständiger Erfolg“ und „Teilweiser Erfolg“ vorgenommen, wobei die Studienunterlagen keine nähere Spezifizierung der Kategorie „Teilweiser Erfolg“ enthalten. „Versagen“ lag vor bei Stabilität der Einzelkomponenten oder Progression. Sofern eine der Einzelkomponenten nicht ausgewertet wurde, wurde das Gesamtansprechen als „nicht auswertbar“ eingestuft.

Die Patientenrelevanz der Teilkomponenten „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ ist unklar (s.u.). Die Validität des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ wird als unklar bewertet (s.u.). Der Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Klinisches Ansprechen

Der Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts „Gesamtansprechen“ beinhaltet das vollständige oder partielle Abklingen infektionsbedingter Anzeichen und Symptome und körperlicher Befunde (erfolgreiches klinisches Ansprechen). Darunter fielen Anzeichen und Symptome wie Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, produktiver und nicht produktiver Husten, Nasenausfluss, Pleuraschmerz, Pleurareiben und erythematöse Papeln oder Knötchen. Ein Versagen für diesen Endpunkt war definiert als keine oder geringe Veränderung, Verschlechterung oder Neuauftreten der Anzeichen, Symptome oder Befunde, oder Notwendigkeit von alternativer systemischer antifungaler Therapie.

Eine Schweregradbeurteilung oder Beurteilung der Verbesserung / Verschlechterung der Symptomatik / der Befunde erfolgte nicht. Die Einschätzung des klinischen Ansprechens erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer sowie durch das Adjudication Committee (AC) basierend auf der Dokumentation der Symptome, Anzeichen und körperlichen Befunde durch die Prüferinnen und Prüfer. Dem Endpunkt „Klinisches Ansprechen gemäß der Prüferinnen und Prüfer“ wird eine größere Aussagekraft als dem Endpunkt „Klinisches Ansprechen gemäß AC“ zugesprochen, da das AC keinen direkten Kontakt zu den Patientinnen und Patienten hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84, jedoch nicht über das EOT hinaus.

Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet. Die Validität des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ in der dargelegten Operationalisierung wird hingegen als unklar bewertet. Es bestehen Unklarheiten bezüglich der Erhebung und Dokumentation der Symptome und Befunde sowie der Zuschreibung als „infektionsbedingt“. Es ist nicht ersichtlich, welche körperlichen Befunde und medizinischen und chirurgischen Eingriffe in den Endpunkt einfließen sollten. Ferner ist die Kategorie „Erfolg“, welche auch das partielle Abklingen zumindest einiger infektionsbedingter Symptome und körperlicher Befunde beinhaltete („teilweiser Erfolg“), nicht eindeutig von der Kategorie „Versagen“, welche auch „geringe“ Veränderungen beinhaltete, abgrenzbar. Eine Differenzierung zwischen dem Abklingen einiger (teilweiser Erfolg) und aller infektionsbedingter Anzeichen und Symptome (vollständiger Erfolg) erfolgte in der eingereichten Auswertung nicht. Die Aussagekraft der Erhebung wirkt auch in Hinblick auf die hohen Raten weiterer antimykotischer Therapien im Studienverlauf (IA: 7 (58,3%), mögliche Pilzkrankung: 10 (62,5%)) Fragen auf.

Da die Morbiditätsendpunkte nur bis zum EOT erhoben wurden, ist bei der Auswertung zudem eine erhebliche Varianz in der tatsächlichen Behandlungsdauer (2 bis 99 Tage) und damit zum Beobachtungszeitpunkt zu berücksichtigen.

Aufgrund erheblicher Unklarheiten in der Validität sind die Daten des Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ insgesamt nicht bewertbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mykologisches Ansprechen

Ein Erfolg im mykologischen Ansprechen war definiert als eine (anzunehmende) Beseitigung des Erregers und ist eine Teilkomponente des Endpunkts „Gesamtansprechen“, nachgewiesen über mikrobiologische Tests.

Der Endpunkt basiert auf mikrobiologischen Laborparametern. Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet, da nicht dargelegt wurde, inwiefern durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Der Endpunkt „Mykologisches Ansprechen“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Radiologisches Ansprechen

Über den gesamten Studienverlauf sollten bildgebende Verfahren (je nach infizierter Körperregion z. B. MRT oder CT) zur Verlaufsdagnostik eingesetzt werden. Das radiologische Ansprechen wurde sowohl von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt als auch durch das AC beurteilt.

Eine radiologische Heilung ist für die Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar und damit nicht per se patientenrelevant. Zudem bestehen Unklarheiten in der Erhebung. Die Art und die Häufigkeit der eingesetzten bildgebenden Verfahren wird in der Studie 9766-CL-0107 nicht beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden. Der Endpunkt „Radiologisches Ansprechen“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

In der Studie 9766-CL-0107 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 60 Tage nach EOT erfasst. Die Operationalisierung wird als valide angesehen. Aus den Daten lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Behandlung der invasiven Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr liegen die Ergebnisse der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie 9766-CL-0107 zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Teilpopulation der Personen mit invasiver Aspergillose relevant.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 49,5 Tage (2 - 99) bei nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und 69,0 Tage (6 - 181) bei möglicher invasiver Pilzerkrankung. Nach dem Behandlungsende war ein Follow-Up an Tag 30 und an Tag 60 (± 7) vorgesehen. Es liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bis zum Tag 42. Bis Tag 42 sind zwei Personen verstorben.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen sowie das aus den vorgenannten Einzelkomponenten zusammengesetzte Gesamtansprechen erhoben. Aufgrund bestehender Unklarheiten bezüglich der Patientenrelevanz und / oder der Validität in der Erhebung konnte keiner dieser Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auch aus den Daten zur Mortalität und den Nebenwirkungen lassen sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol ableiten.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, nicht-kontrollierten Phase II-Studie 9766-CL-0107. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet. Die Aussagekraft der Nachweise wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isavuconazol. Cresemba wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.“

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie 9766-CL-0107 zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie 9766-CL-0107 lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtschau liegt daher für Isavuconazol in der Indikation „invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist zwar mit Unsicherheiten behaftet, zusammengenommen ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose innerhalb der angegebenen Spanne liegt.

2.3 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: 10. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

Gemäß Fachinformation sollte die Dauer der Behandlung entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden. Für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isavuconazol	kontinuierlich, 1 x täglich ²	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

² unberücksichtigt der Aufsättigungsdosis (alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden)

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der Wirkstoff Isavuconazol wird bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 11,6 kg für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 2 Jahren³ und von 67,2 kg für Patientinnen und Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren⁴ zugrunde gelegt.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Isavuconazol ist sowohl als intravenöse als auch orale Darreichungsform verfügbar; eine Umstellung zwischen den Darreichungsformen ist möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.

Isavuconazol Hartkapseln sind erst ab einem Alter von 6 Jahren indiziert. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind die 40 mg Hartkapseln vorgesehen. Diese sind jedoch bisher in Deutschland nicht in Verkehr. Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 32 kg können gemäß Fachinformation 100 mg Hartkapseln erhalten - die Anwendung wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isavuconazol Körpergewicht < 37 kg	5,4 mg/kg -	62,6 mg -	1 x 100 mg -	365	365 x 100 mg -
Körpergewicht ≥ 37 kg	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Isavuconazol als Infusionslösung ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Packungs- größe Kosten (Taxe- Klinik-EK)	Mehr- wert- steuer (19%)		Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isavuconazol 100 mg	1 PIK	380,00 €	72,20 €		452,20 €
	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Isavuconazol 100 mg	14 HKP	928,14 €	1,77 €	50,76 €	875,61 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten

Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Isavuconazol (Cresemba); Cresemba 40 mg Hartkapseln
Cresemba 100 mg Hartkapseln; Stand: August 2024

Fachinformation zu Isavuconazol (Cresemba); CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand August 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 17. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Isavuconazol beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	17. Dezember 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2025 5. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	---------------	--

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Isavuconazol (neues Anwendungsgebiet: Aspergillose, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre)

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 03.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Isavuconazol gemäß dem Beschluss vom 4. Mai 2016 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Isavuconazol

Beschluss vom: 20. März 2025

In Kraft getreten am: 20. März 2025

BAnz AT 23.04.2025 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2024):

Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Isavuconazol:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 9766-CL-0107: Nicht-kontrollierte Phase II-Studie

Mortalität

Endpunkt	Isavuconazol			
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich		IFD möglich	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle zu Tag 42 ^{a)}	12	1 (8,3)	16	1 (6,3)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2025), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Isavuconazol			
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich		IFD möglich	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Klinisches Ansprechen gemäß prüfärztlicher Einschätzung zu EOT				
Erfolg ^{b)}	n. b.			
Versagen ^{c)}	n. b.			
Nicht auswertbar ^{d)}	n. b.			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Isavuconazol			
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich		IFD möglich	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	12	11 (91,7)	16	15 (93,8)
Schweres UE^{e)}	12	6 (50,0)	16	9 (56,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	12	9 (75,0)	16	9 (56,3)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	12	2 (16,7)	16	1 (6,3)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 10 %; SOC)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12	1 (8,3)	16	2 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	1 (8,3)	16	7 (43,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	12	1 (8,3)	16	2 (12,5)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12	0	16	2 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums	12	3 (25,0)	16	3 (18,8)
Gefäßerkrankungen	12	1 (8,3)	16	2 (12,5)
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 10 %; SOC)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12	2 (16,7)	16	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	2 (16,7)	16	1 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	2 (16,7)	16	8 (50,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	12	2 (16,7)	16	1 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums	12	2 (16,7)	16	1 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12	2 (16,7)	16	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	2 (16,7)	16	1 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	2 (16,7)	16	8 (50,0)
<p>a. primärer Endpunkt der Studie 9766-CL-0107</p> <p>b. Im SAP und im eCRF wurde zwischen „vollständigem“ und „teilweisem“ Erfolg unterschieden. Diese Unterscheidung findet sich bei der Ergebnisdarstellung nicht.</p> <p>c. Im SAP und im eCRF wurde zwischen „stabilen Symptomen und Befunden“ und „Progression der Symptome und Befunde“ unterschieden. Diese Unterscheidung findet sich in der Ergebnisdarstellung nicht.</p> <p>d. Für jeweils eine Person dieser Gruppen erfolgte keine Kategorisierung auf diesem Endpunkt. Es ist unklar, warum, diese Personen nicht der Kategorie „Nicht auswertbar“ zugeordnet wurde, welche laut SAP „Keine Bewertung oder keine klinischen Anzeichen oder Symptome zu Studienbeginn“ beinhaltet.</p> <p>e. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAP: Statistischer Analyseplan</p>				

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

ca. 40 bis 215 Patientinnen und 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: 10. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isavuconazol	45 656,81 € - 165 053,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. März 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.04.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Isavuconazol zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Isavuconazol eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Neues Anwendungsgebiet: Aspergillose, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre) - Gemeinsamer f



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Neues Anwendungsgebiet:
Aspergillose, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre)**

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Isavuconazol
- **Handelsname:** Cresemba
- **Therapeutisches Gebiet:** Infektionskrankheiten (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1092)

Modul 1

(PDF 393,64 kB)

Modul 2

(PDF 1,08 MB)

Modul 3A

(PDF 1,05 MB)

Modul 3B

(PDF 845,26 kB)

Modul 4A

(PDF 3,69 MB)

Modul 4B

(PDF 3,40 MB)

Anhang zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1139/>

02.01.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 987,65 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 334,30 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 268,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Isavuconazol - 2024-10-01-D-1092*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.02.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Neues Anwendungsgebiet: Aspergillose, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre) - Gemeinsamer f

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.11.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Februar 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Isavuconazol

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	23.01.2025
Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt	20.01.2025
Prof. Andreas H. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster	20.01.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Hr. Kürschner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kauffmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Urban	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bellmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt						
Hr. Prof. Dr. Lehrnbecher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Andreas H. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster						
Hr. Prof. Dr. Groll	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	<p>Isavuconazol (CRESEMBA)</p> <ul style="list-style-type: none">• Zur Behandlung der invasiven Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr Vorgangsnummer: 2025-01-02-D-1092• Zur Behandlung der Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr Vorgangsnummer: 2025-01-02-D-1093
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme</p> <p>Isavuconazol ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Es ist zugelassen für erwachsene Patient:innen sowie Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose und Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. (1-4).</p> <p>Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertungen ist die Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr, die folgende zwei Anwendungsgebiete (AWG) unterscheidet:</p> <p><i>A) Behandlung der invasiven Aspergillose</i></p> <p><i>B) Behandlung der Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist</i></p> <p>Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen (5, 6).</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt Pfizer Stellung zur Nutzenbewertung von Isavuconazol (CRESEMBA) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welche am 02.01.2025 veröffentlicht wurden (7-10). Dabei bezieht sich dieses Dokument auf beide Kodierungen des Nutzendossiers (AWG A für invasive Aspergillose und AWG B für Mukormykose), da auch im</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klinikalltag die Grenzen zwischen beiden Indikationen fließend sind und das Studiendesign identisch war.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen (invasive fungal disease, IFD) wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene Infektionen, die jedoch aufgrund der schwierigen Diagnosestellung, verbunden mit der schnellen Progredienz und der hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen (11-14). Auch die Weltgesundheitsorganisation sieht eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit und gruppiert <i>Aspergillus fumigatus</i> in die Gruppe mit höchster Dringlichkeit (<i>critical group</i>) bzw. Mucorales-Erreger in die Gruppe mit hoher Dringlichkeit (<i>high group</i>) der Pilzerreger-Prioritätsliste ein (15).</p> <p>Die Erregeridentifizierung ist auf Basis der derzeitig verfügbaren diagnostischen Methoden herausfordernd und findet somit oft verzögert oder gar nicht statt. Eine genaue Kenntnis des krankheitsauslösenden Schimmelpilzes ist jedoch von großer Bedeutung, da unterschiedliche Schimmelpilze nicht auf alle Antimykotika gleichermaßen ansprechen, weshalb für die wirksame Therapie der invasiven Aspergillose und der Mukormykose bisher unterschiedliche Arzneimittel notwendig waren. Eine frühzeitige und adäquate Therapieinitiierung ist jedoch</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg (16-19).</p> <p>Im Hinblick auf die Herausforderung der frühen Erregeridentifizierung hat Isavuconazol in der Wirkstoffklasse der Triazole den entscheidenden Vorteil, dass es ein breites Wirkspektrum hat und als einziges Azol die häufigsten Vertreter der Schimmelpilze aus der Gattung <i>Aspergillus</i> und der Ordnung Mucorales abdeckt, die diagnostisch schwer voneinander abzugrenzen sind. Zudem kann Isavuconazol als einziges mukorwirksames Triazol-Antimykotikum das zentrale Nervensystem (ZNS) erreichen, was besonders bei Patient:innen mit noch nicht differenzierter ZNS-Infektion mit Schimmelpilzen bedeutsam ist (20-22).</p> <p>Die lineare Pharmakokinetik von Isavuconazol resultiert in einer konstanten Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln ergibt. Dies ist besonders relevant für die vorliegende Population schwer kranker Patient:innen, die aufgrund ihres verschlechterten Allgemeinzustands und der Notwendigkeit, mehrere Medikamente einzunehmen, besonders vulnerabel ist. Die Patient:innen leiden an einer schwerwiegenden Grunderkrankung, wie Leukämie, zu der die Schimmelpilzinfektion hinzukommt. Gerade dieses Patientenkollektiv profitiert von einem geringeren Wechselwirkungs- und Nebenwirkungspotenzial durch Isavuconazol.</p> <p>Die komplexen Voraussetzungen in Bezug auf Diagnostik, Grunderkrankung, Begleitmedikation und Komorbiditäten erfordern eine patienten-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>individuelle Festlegung der Dauer der antimykotischen Therapie bei Schimmelpilzinfektionen (23-26). Die Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) und das Europäische Exzellenzzentrum für medizinische Mykologie (ECMM) empfehlen, die Behandlungsdauer in erster Linie vom Behandlungsansprechen und von der Immunrekonstitution abhängig zu machen (27).</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose und mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, steht nun auch pädiatrischen Patient:innen eine zugelassene, wirksame Therapieoption zur Verfügung. Isavuconazol findet seit circa 10 Jahren bei Erwachsenen Anwendung und gilt in den oben genannten Indikationen als verträgliches Arzneimittel mit bekanntem Sicherheitsprofil. Damit ist Isavuconazol im Versorgungsalltag erprobt und weist unter den schimmelpilzwirksamen Antimykotika ein verbessertes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere schwer vorerkrankten Patient:innen zugutekommt.</p> <p>Aufgrund dieser Vorteile spricht die pädiatrische Leitlinie der 8th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-8) bereits seit dem Jahr 2020 trotz der fehlenden pädiatrischen Zulassung den höchsten bzw. zweithöchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose bzw. mit Mukormykose aus.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Basis der verfügbaren Evidenz aus der Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 lässt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Isavuconazol ableiten.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme zu den Nutzenbewertungen von Isavuconazol geht Pfizer auf folgende allgemeine Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte (Stellungnahme zu 2024-10-01-D-1092) 2. Erkrankungsbezogene Ereignisse bei Sicherheitsendpunkten (Stellungnahme zu 2024-10-01-D-1092) <p>Des Weiteren wird zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung bezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Stellenwert von Patient:innen mit möglicher invasiver IFD (Stellungnahme zu 2024-10-01-D-1092) 4. AWG-konforme Diagnose des Mukormykose-Patienten (Stellungnahme zu 2024-10-01-D-1093) 5. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (Stellungnahme zu 2024-10-01-D-1092) 6. Annahme der Behandlungsdauer für die Therapiekosten (Stellungnahme zu IQWiG-Bericht Nr. 1093_D-1092 und IQWiG-Bericht Nr.1904_D-1093) 	
<p>1. Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte</p> <p>Anmerkung des G-BA</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Es wurden keine Angaben zur Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt gemacht. Die mediane Behandlungsdauer mit Isavuconazol war 45,5 Tage, bei einer Spannweite von 2 bis 99 Tagen. Sicherheitsendpunkte sollten bis 60 Tage nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation dokumentiert werden.“</i></p> <p>Anmerkung von Pfizer</p> <p>In der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 begann die Sammlung unerwünschter Ereignisse (UE) ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und wurde bei Patient:innen, die in die Studie eingeschlossen wurden, bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments fortgeführt. Die im Dossier dargestellten behandlungsbezogenen UE (TEAE) sind definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis beobachtet werden (28).</p> <p>Alle 28 Patient:innen, die zum Ende der Studie noch am Leben waren, haben sowohl das 30-Tage Follow-up als auch das 60 Tage-Follow-up abgeschlossen (29). Da im Dossier die TEAE dargestellt wurden, decken die Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit somit die gesamte im Protokoll für TEAE festgelegte Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen ab. Folglich ergibt sich die mediane Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte aus der medianen Behandlungsdauer zuzüglich der 30 Tage aus der Follow-up-Phase.</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 60 Tage nach EOT erfasst. Die Operationalisierung wird als valide angesehen. Aus den Daten lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit</p> <p>Die im Dossier dargestellten TEAE wurden über den gesamten Behandlungszeitraum sowie über 30 Tage nach der letzte Studienmedikation beobachtet. Alle 28 Patient:innen, die zum Ende der Studie noch am Leben waren, schlossen diese 30-tägige Nachbeobachtung ab. Demnach lässt sich die mediane Beobachtungsdauer aus der medianen Behandlungsdauer + 30 Tage ableiten.</p>	
<p>2. Erkrankungsbezogene Ereignisse bei Sicherheitsendpunkten</p> <p>Anmerkung des G-BA</p> <p><i>„Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden. Der pU legt hier keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.“</i></p> <p>Anmerkung von Pfizer</p> <p>Patient:innen, die sich mit einem Aspergillus- oder Mucorales-Erreger infizieren, leiden in der Regel an einer schweren Grunderkrankung wie Leukämie, die eine umfassende und belastende Therapie erfordert, die parallel zur Therapie der Schimmelpilzinfektion fortgeführt wird. Eine scharfe Trennung auftretender UE ist bei diesen Patient:innen herausfordernd. Es ist schwierig zu unterscheiden, welche Symptome von der Krebserkrankung und welche von der Schimmelpilzinfektion verursacht werden, und ebenso, ob eine potenzielle Nebenwirkung</p>	<p>Aus den Daten lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch die Chemotherapie bzw. eine Begleitmedikation oder durch das Antimykotikum hervorgerufen wurde. Erschwerend kommt hinzu, dass sich auch die Schimmelpilzinfektion heterogen präsentiert und je nach Manifestationsort (pulmonal, kutan, systemisch) unterschiedliche Symptome hervorrufen kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 zusätzlich eine Auswertung interventionsbedingter UE durchgeführt, bei der die Prüferin bzw. der Prüfer ein UE als durch Isavuconazol hervorgerufen eingestuft hat. Diese supportiv im Dossier präsentierten interventionsbedingten UE haben in der vorliegenden Therapiesituation eine besondere Bedeutung, da die Prüferin bzw. der Prüfer bei diesen UE ein Symptom der Grunderkrankung bzw. eine Auswirkung der Krebstherapie ausschließen konnte. Anhand der Analyse interventionsbedingter UE lassen sich die durch Isavuconazol verursachten UE mit hoher Wahrscheinlichkeit erfassen. Eine weitere Unterscheidung der nicht-interventionsbedingten UE ist aus medizinischer Sicht kaum möglich.</p> <p>Fazit</p> <p>Die schwere Grunderkrankung sowie die Heterogenität bezüglich des Manifestationsortes bei invasiver Aspergillose lassen keine weitere Auswertung unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse zu. UE und Symptome, die mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, lassen sich nicht eindeutig identifizieren. Daher</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
muss in der vorliegenden besonderen Therapiesituation auf diese Darstellung verzichtet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Seite 45, Zeile 39ff</p> <p>Seite 46, Zeile 11f</p>	<p>3. Stellenwert von Patient:innen mit möglicher IFD</p> <p>Anmerkung des G-BA</p> <p><i>„Die Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen in der Studie 9766-CL-0107 eine IA innerhalb des vorgesehenen Zeitrahmens von 10 Tagen nicht „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ nachgewiesen werden konnte, fallen nicht in das Anwendungsgebiet dieser Nutzenbewertung, sind aber tatsächlich den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. [...]“</i></p> <p><i>[...] Zur Nutzenbewertung herangezogen wird hier ausschließlich das Kollektiv der Patientinnen und Patienten mit IA, welches der Zulassungspopulation entspricht.“</i></p> <p>Anmerkung von Pfizer</p> <p>Für die Zulassungsstudie 9766-CL-0107 wurde eine Einstufung der Kinder und Jugendlichen nach Diagnosesicherheit und Auslöser der Infektion in nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose, nachgewiesene oder wahrscheinliche Mukormykose, mögliche IFD sowie andere IFD vorgenommen.</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist-zusammengenommen insbesondere die Population mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Aspergillose relevant (N=12). Die Population mit möglicher invasiver Pilzerkrankung (N=16) wird ebenfalls betrachtet, um den Bedingungen im klinischen Alltag Rechnung zu tragen, die regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis erfordern. Auch diese Patientinnen und Patienten werden den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. Zudem ist es möglich, dass eine Therapie mit</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Einstufung dient der besseren Vergleichbarkeit klinischer Studien in dieser Indikation. Die Einstufung erfolgte auf Grundlage der European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)-Kriterien 2008 (30), da die aktuell gültigen EORTC/MSG-Kriterien 2019 (31) zu Beginn der Studie noch nicht verfügbar waren.</p> <p>Auch wenn die Einstufung in nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose und mögliche IFD von Zulassungsbehörden allgemein akzeptiert ist, hat sie in der klinischen Praxis nur bedingte Relevanz (31). Diese Einstufung 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 (32, 33).</p> <p>Spezifische Tests, die eine Aspergillose oder eine Mukormykose diagnostizieren, existieren nicht. Auch bei bestehender Infektion liefert eine Biopsie mit mikroskopischem Hyphennachweis oft unklare Ergebnisse. Die Sensitivität liegt sowohl für Aspergillus als auch für Mucorales bei unter 50 % (34). Demnach ist der Nachweis des Pilzerregers und damit eine gesicherte Diagnose oftmals unmöglich.</p>	<p>Isavuconazol auch für diese Patientengruppe einen Nutzen hat, sofern eine Aspergillose oder Mukormykose vorlag, jedoch der Nachweis eines mykologischen Kriteriums oder des Pilzerregers nicht möglich war. Darüber hinaus umfasste die Studie zwei Teilnehmende, bei denen eine andere invasive Pilzerkrankung als eine Aspergillose oder Mukormykose nachgewiesen werden konnte und eine Person, bei der eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Mukormykose vorlag. Diese Patientinnen und Patienten werden im vorliegenden Beschluss nicht betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Diagnostik einer IFD beruht daher auf einer Kombination aus klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Methoden (17, 23, 35). Es ist folglich falsch, die Nichterfüllung der Kriterien für eine IFD damit gleichzusetzen, dass eine solche nicht vorliegt. Daraus lässt sich lediglich ableiten, dass es keine ausreichenden mikrobiologischen Beweise gibt, um die Diagnose zu sichern.</p> <p>Dies ist der ausschlaggebende Grund dafür, diese Definitionen für Entscheidungen im Klinikalltag in Bezug auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen nicht zu verwenden (30, 32).</p> <p>Bei Patient:innen, die die Kriterien einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Aspergillose bzw. Mukormykose nicht erfüllen, sollte die Diagnose bei passenden klinischen und radiologischen Befunden dennoch gestellt und eine antimykotische Therapie unverzüglich eingeleitet werden (33). Dies belegen wissenschaftliche Untersuchungen bei erwachsenen sowie pädiatrischen Patient:innen mit möglicher IFD, bei denen eine Therapie bereits eingeleitet wurde und die Diagnose einer IFD im weiteren Verlauf in 81 % bzw. 88 % der Fälle bestätigt werden konnte (36, 37).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Post-hoc Analysen von Studien, die Patient:innen mit IFD untersuchten, zeigten ein besseres Therapieansprechen für Patient:innen mit möglicher Diagnose als mit nachgewiesener bzw. wahrscheinlicher Diagnose. Die Autoren vermuten dahinter ein Konzept, nach dem mögliche Diagnosen ein früheres Krankheitsstadium widerspiegeln als nachgewiesene bzw. wahrscheinliche Diagnosen (38).</p> <p>Dieses Vorgehen ist in Einklang mit Angaben in der Fachinformation, aus der hervorgeht, dass die Anwendung von Isavuconazol nicht an eine wahrscheinliche oder gesicherte Diagnose geknüpft ist. Der Hinweis der FI lautet: „<i>Bis zur Bestätigung der Erkrankung durch spezifische diagnostische Tests kann eine frühzeitige gezielte Therapie (präemptiv oder diagnostikgesteuert) eingeleitet werden. Sobald jedoch die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen vorliegen, sollte die antimykotische Therapie entsprechend angepasst werden.</i>“ Daraus lässt sich ableiten, dass auch bei ungesicherter Diagnose eine Therapie mit Isavuconazol initiiert werden kann (5, 6).</p> <p>Dieses Vorgehen trägt dem klinischen Alltag Rechnung, in welchem die Einstufung in wahrscheinlich oder gesichert oftmals unmöglich ist, da eine Probennahme je nach Zustand der Patient:innen oft unmöglich und bei pädiatrischen Patient:innen grundsätzlich</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>komplikationsträchtiger ist als bei Erwachsenen (39). Zudem wachsen Pilzkulturen häufig langsam und die Kultivierung aus Probenmaterial ist nicht immer erfolgreich. Darüber hinaus können Biomarker – je nach Patient:in und Vortherapie – falsch negative Ergebnisse liefern oder im Falle bestimmter Erreger, wie Mucorales, gar nicht genutzt werden, da keine spezifischen Tests existieren.</p> <p>Fazit</p> <p>Grundsätzlich sollte im Rahmen diagnostischer Verfahren immer angestrebt werden, eine invasive Pilzinfektion mikrobiologisch nachzuweisen, d. h. den Erreger zu isolieren und auf mögliche Resistenzen zu untersuchen, um eine Schimmelpilzinfektion sicher zu diagnostizieren und vorhandene Resistenzen nachzuweisen. Dies ist jedoch im klinischen Alltag oft unmöglich und gerade bei Kindern schwierig. Folglich sind auch pädiatrische Patient:innen mit der Einstufungskategorie „mögliche IFD“ als therapie relevant zu betrachten und gänzlich vom AWG von Isavuconazol abgedeckt.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Patient:innen in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 mit der Diagnose „mögliche IFD“ sind vom AWG von Isavuconazol umfasst und damit Bestandteil der Zulassungspopulation. Neben den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose bzw. Mukormykose sind zusätzlich auch Patient:innen mit möglicher IFD für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Da beide Teilpopulationen insgesamt 90 % der Studienpopulation ausmachen, ist für die Nutzenbewertung eine Betrachtung der Gesamtpopulation (inkl. 1 Patient mit nachgewiesener Mukormykose und 2 Patient:innen mit einer anderen IFD als invasiver Aspergillose oder Mukormykose) gemäß IQWiG-Methodik (80 %-Kriterium) ebenfalls sachgerecht (40).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Seite 6, Tabelle 2.1	<p>4. Diagnose des Mukormykose-Patienten nicht entsprechend AWG</p> <p>Anmerkung des G-BA</p> <p><i>„In die Studie wurde lediglich ein Patient mit der Diagnose „Mukormykose“ eingeschlossen. Die Diagnose des eingeschlossenen Patienten in der Studie entspricht nicht dem AWG, da eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation angewandt wurde.“</i></p> <p>Anmerkung von Pfizer</p> <p>Die europäische Zulassung umfasst Patienten ab 1 Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (5, 6). Die Formulierung „nicht angemessen“ beschreibt hierbei keine Zweitlinienzulassung, sondern drückt aus, dass es sich bei der Therapie um eine Ermessensentscheidung nach Maßgabe der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes handelt. Die Formulierung „nicht angemessen“ erlaubt den Ärzt:innen im eigenen Ermessen zu entscheiden, ob eine Therapie mit Isavuconazol oder mit Amphotericin B klinisch sinnvoller ist.</p>	<p>Diese Anmerkung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 bis < 18 Jahre mit Mukormykose (siehe Zusammenfassende Dokumentation zu dem Verfahren 2024-10-01-D-1093)</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Liposomales Amphotericin B ist nach wie vor ein empfohlener Wirkstoff zur Behandlung der Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen (41). Dennoch belegen Studiendaten aus einer Phase I/II-Studie zu Amphotericin B, dass Nebenwirkungen in Form von infusionsassoziierten Reaktionen bzw. Nephrotoxizität regelmäßig und in relevanter Häufigkeit auftreten (42). Diese Nebenwirkungen werden auch bei Kindern bei niedrigeren Tagesdosen von Amphotericin B beobachtet (43). Somit ist die Gabe von Amphotericin B bei einem relevanten Anteil von Patient:innen therapielimitierend. Gemäß Fachinformation müssen bei Gabe von liposomalem Amphotericin B die Nieren-, Leber- und Hämatopoese-funktion sowie die Serum-elektrolyte (vorzugsweise Magnesium, Kalium) überwacht und gegebenenfalls ersetzt werden (41). Zudem muss für den Einsatz von Amphotericin B der allgemeine Gesundheitszustand der Patient:innen berücksichtigt werden.</p> <p>In der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 handelt es sich bei dem betreffenden Mukormykose-Patienten um einen Patienten mit nachgewiesener Infektion mit <i>Rhizopus spp.</i> Der Patient hatte eine Krebs-Diagnose und zeigte in der Vorgeschichte unter anderem auffällige Nierenwerte sowie eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor Studieneinschluss hatte der Patient bereits verschiedene Therapieoptionen erhalten – darunter empirische und präventive antimykotische Ansätze.</p> <p>Diese medizinische Vorgeschichte des Mukormykose-Patienten deutet darauf hin, dass die Therapieentscheidung aufgrund der vergrößerten Niere und des Mangels an Magnesium und Kalium sowie der insgesamt besseren Verträglichkeit von Isavuconazol zu Gunsten von Isavuconazol und nicht von Amphotericin B ausgefallen ist.</p> <p>Nach 15 Tagen unter Isavuconazol-Behandlung wurde die Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen und mit Amphotericin B fortgeführt (29). Es bestehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung der Mukormykose. Die Tatsache, dass ein Mukormykose-Patient, der Risikofaktoren für die Gabe von Amphotericin B aufweist, zuerst mit Isavuconazol therapiert und danach – aufgrund fehlender Wirksamkeit – auf Amphotericin B umgestellt wird, drückt die Abwägung in der Therapieentscheidung aus, welche im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes liegt. Folglich entspricht die Diagnose des betreffenden Mukormykose-Patienten dem AWG von Isavuconazol.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation mit Isavuconazol ist im Rahmen der Ermessensentscheidung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes möglich und steht in Einklang mit der Zulassung von Isavuconazol. Die Diagnose des eingeschlossenen Mukormykose-Patienten in der Studie entspricht somit dem AWG von Isavuconazol.	
G-BA Seite 46, Zeile 31ff	5. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext Anmerkung des G-BA <i>„Ein Drittel der IA-Gruppe war kaukasischer Herkunft, ein Drittel stammte aus Asien, bei einem Drittel war die Abstammung unbekannt oder eine nicht weiter benannte „andere“, die rekrutierenden Studienzentren lagen in Europa und in den USA. Eine eindeutige Schlussfolgerung zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für die Indikation „IA“ lässt sich aufgrund des vergleichsweise geringen Anteils an kaukasischen Patientinnen und Patienten nicht treffen.“</i>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung von Pfizer</p> <p>An der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 nahmen insgesamt 30 Studienzentren in Belgien, Spanien, dem Vereinigten Königreich, Deutschland und den USA teil. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten lediglich 10 Zentren in Europa (Belgien, Spanien) und in Nordamerika (USA) Patient:innen für die Studie rekrutieren. Von den insgesamt 31 behandelten Patient:innen waren 19 Patient:innen (61,3 %) kaukasischer Herkunft (29). Im Dossier wird daher geschlossen, dass ein Anteil von 61,3 % Patient:innen mit kaukasischer Herkunft grundsätzlich eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zulässt.</p> <p>Da der G-BA jedoch nur Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose für den Zusatznutzen betrachtet, kommt er auf lediglich ein Drittel kaukasischer Patient:innen.</p> <p>Daher sei auf den Aspekt „Stellenwert der Patient:innen mit möglicher IFD“ verwiesen, der deutlich macht, dass auch Patient:innen mit einer möglichen IFD vom AWG abgedeckt und daher zu berücksichtigen sind. Betrachtet man kaukasische</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist-zusammengenommen insbesondere die Population mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Aspergillose relevant (N=12). Die Population mit möglicher invasiver Pilzerkrankung (N=16) wird ebenfalls betrachtet, um den Bedingungen im klinischen Alltag Rechnung zu tragen, die regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis erfordern. Auch diese Patientinnen und Patienten werden den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. Zudem ist es möglich, dass eine Therapie mit Isavuconazol auch für diese Patientengruppe einen Nutzen hat, sofern eine Aspergillose oder Mukormykose vorlag, jedoch der Nachweis eines mykologischen Kriteriums oder des Pilzerregers nicht möglich war. Darüber hinaus umfasste die Studie zwei Teilnehmende, bei denen eine andere invasive Pilzerkrankung als eine Aspergillose oder Mukormykose nachgewiesen werden konnte und eine Person, bei der eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Mukormykose vorlag. Diese Patientinnen und Patienten werden im vorliegenden Beschluss nicht betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient:innen, die sowohl der Gruppe mit nachgewiesener und wahrscheinlicher invasiver Aspergillose (n = 4) als auch mit möglicher IFD (n = 13) angehören, so ist in diesen beiden Gruppen ein relevanter Anteil von 60,7 % $((4 + 13)/(12 + 16))$ zu verzeichnen, der sich mit dem Anteil von 61,3 % (19/31) kaukasischer Patienten in der Gesamtpopulation deckt (29).</p> <p>Fazit</p> <p>Vor dem Hintergrund der Seltenheit einer invasiven Aspergillose und der Tatsache, dass Kinder und Jugendliche als Studienteilnehmer:innen schwer zu rekrutieren sind, hat die Zulassungsstudie 9766-CL-0107 mit 31 pädiatrischen Patient:innen eine bedeutende Anzahl Studienteilnehmer:innen. Dieser insgesamt kleine Studienpool sollte die Aussage zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext daher nicht schmälern. Unter Berücksichtigung von Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und möglicher IFD ist der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer:innen kaukasischer Herkunft. Somit sind Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich möglich.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Isavuconazol sind sowohl Patient:innen mit nachgewiesener und wahrscheinlicher invasiver Aspergillose als auch Patient:innen mit möglicher IFD zu betrachten. In beiden Teilpopulationen sind insgesamt 60,7 % Patient:innen kaukasischer Herkunft, wodurch grundsätzlich eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext möglich ist.</p>	
<p>IQWiG</p> <p>IA:</p> <p>Seite 14,</p> <p>Abschnitt 3.2.1</p>	<p>6. Annahme der Behandlungsdauer für die Therapiekosten</p> <p>Anmerkung des IQWiG zu den Therapiekosten in beiden AWG</p> <p><i>„Der pU gibt als Behandlungsdauer für beide Darreichungsformen 84 Tage (12 Wochen) an und verweist darauf, dass dies die maximale Behandlungsdauer in der zulassungsbegründenden Studie 9766-CL-0107 gewesen sei.“ (AWG A für invasive Aspergillose)</i></p> <p><i>„Der pU gibt als Behandlungsdauer für beide Darreichungsformen 180 Tage an und verweist darauf, dass dies die maximale Behandlungsdauer in der zulassungsbegründenden Studie 9766-CL-0107 gewesen sei.“ (AWG B für Mukormykose)</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IM: Seite 14, Abschnitt 3.2.1	<p>In beiden Bewertungen heißt es weiter:</p> <p><i>„In den Fachinformationen ist keine konkrete Behandlungsdauer angegeben. Dort findet sich der Hinweis, dass die Behandlungsdauer entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt wird und für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen sollte.“</i></p> <p><i>Aufgrund der fehlenden Angaben in den Fachinformationen ist als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr anzunehmen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patienten-individuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.“</i></p> <p>Anmerkung von Pfizer</p> <p>Bei der invasiven Aspergillose und Mukormykose handelt es sich um akute Infektionskrankheiten, die aufgrund einer schnellen Progredienz und einer hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen (13). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Patient:innen innerhalb eines Jahres</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).</p> <p>Gemäß Fachinformation sollte die Dauer der Behandlung entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden. Für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entweder von der invasiven Pilzinfektion geheilt werden oder versterben.</p> <p>Die Dauer der antimykotischen Therapie bei Schimmelpilzinfektionen variiert je nach Patient:innen und hängt stark vom Status der Immunsuppression sowie der Resolution der Zeichen und Symptome der Erkrankung ab (23, 25).</p> <p>In der Fachinformation zu Isavuconazol heißt es: „Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1)“ (5, 6). Weiterhin wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass bei einer Behandlung über 6 Monate hinaus eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen muss (5, 6). Es wird also keine Maximaldauer in der Fachinformation angegeben, jedoch ist die Therapiedauer im Behandlungsalltag deutlich kürzer als 1 Jahr und höchst patientenindividuell. Eine langfristige Behandlung ist weder üblich noch empfohlen.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer lag in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 für Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose bei 49,5 Tagen (Min: 2; Max: 99) und für Patient:innen mit möglicher IFD bei 69,0 Tagen (Min: 6; Max: 181).</p>	<p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Patient mit nachgewiesener Mukormykose erhielt Isavuconazol für 15 Tage (29).</p> <p>In der Fachinformation in Abschnitt 5.1 wird außerdem auf Studiendaten mit Erwachsenen verwiesen. In der untersuchten Population lag die mediane Behandlungsdauer der invasiven Aspergillose mit Isavuconazol bei 45 Tagen (n = 258) und die der Mukormykose bei 84 Tagen (n = 37) (5, 6). Für Patient:innen, die bisher keine Behandlung der Mukormykose erhielten, erhöhte sich die mediane Behandlungsdauer auf 102 Tage (n = 21).</p> <p>Auch in der Literatur werden für pulmonale invasive Aspergillose patientenindividuelle Behandlungszeiten – abhängig vom Grad und der Dauer der Immunsuppression, dem Infektionsort und der Verbesserungsanzeichen – von 6-12 Wochen genannt (44).</p> <p>Eine angenommene Behandlungsdauer von 1 Jahr ist im Falle einer akut lebensbedrohlichen Infektionskrankheit deutlich zu lang und liegt in der Realität eher bei Wochen bis Monaten. Pfizer hat im Dossier daher unter Bezug auf die Zulassungsstudie 9766-CL-0107 eine maximale Behandlungsdauer von 84 Tagen für Patient:innen mit invasiver Aspergillose und von 180 Tagen für Patient:innen mit</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mukormykose herangezogen, die den maximalen Behandlungszeiten der Studie entsprechen.</p> <p>Fazit</p> <p>Obwohl keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation angegeben wird, widerspricht die Annahme einer 1-jährigen Behandlungsdauer für die Berechnung der Kosten dem Behandlungsalltag. Die realen Therapiezeiten liegen in der Regel weit unter 1 Jahr. Als Näherung wurde im Dossier daher die maximale Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 von 84 Tagen für invasive Aspergillose und von 180 Tagen für Mukormykose herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die im Dossier verwendeten Behandlungszeiten von 84 Tagen für invasive Aspergillose und 180 Tagen für Mukormykose sind als angemessene Näherung der realen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abkürzungsverzeichnis AWG: Anwendungsgebiet; ECIL-8: 8th European Conference on Infections in Leukaemia; ECMM: European Confederation of Medical Mycology; EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group; ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH: Gemeinschaft mit beschränkter Haftung; IA: invasive Aspergillose; IFD: Invasive Fungal Disease; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Max: Maximum; Min: Minimum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; UE: unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America; ZNS: zentrales Nervensystem		

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. 2014.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. 2014.
3. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation CRESEMBA (isavuconazole) for the treatment of mucormycosis. 2015.
4. 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.
5. Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH. Fachinformation CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2024). 2024.
6. Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH. Fachinformation CRESEMBA 40 mg und 100 mg Hartkapseln (Stand: August 2024). 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Isavuconazol. Neues Anwendungsgebiet (AWG A): Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose. 2025. Aufgerufen am: 02.01.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzebewertung/1139/#nutzenbewertung>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Isavuconazol. Neues Anwendungsgebiet (AWG B): Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. 2025. Aufgerufen am: 02.01.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1140/#nutzenbewertung>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Isavuconazol (invasive Aspergillose bei Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Projekt: G24-24. Version 1.0. Stand: 17.12.2024- IQWiG-Berichte – Nr.1903. 2024. Aufgerufen am: 02.01.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzebewertung/1139/#nutzenbewertung>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Isavuconazol (Mukormykose bei Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Projekt: G24-25. Version 1.0. Stand: 17.12.2024- IQWiG-Berichte – Nr.1904. 2024. Aufgerufen am: 02.01.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1140/#nutzenbewertung>.
11. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). Haematologica. 2006;91(7):986-9.
12. Däbritz J, Attarbaschi A, Tintelnot K, Kollmar N, Kremens B, von Loewenich FD, et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases. Mycoses. 2011;54(6):e785-8.

13. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(3):358-66.
14. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive fungal infection - new treatments to meet new challenges. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2019;116(16):271-8. Epub 06/05.
15. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR, 3rd. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e0017722. Epub 08/16.
20. 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. *Med Mycol Case Rep*. 2014;4:8-11.
21. 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.
22. 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.
23. Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018048. Epub 09/14.
24. 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.
25. 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.
26. Boyer J, Feys S, Zsifkovits I, Hoenigl M, Egger M. Treatment of Invasive Aspergillosis: How It's Going, Where It's Heading. *Mycopathologia*. 2023;188(5):667-81.
27. Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(3).
28. 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; ISN/Protocol 9766-CL-0107. Version 4.0. 2019.

29. 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.
30. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21. Epub 05/09.
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. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.
32. 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.
33. 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.
34. Baker J, Denning DW. The SSS revolution in fungal diagnostics: speed, simplicity and sensitivity. *Br Med Bull*. 2023;147(1):62-78.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). DGHO-Leitlinie – Invasive Pilzinfektionen – Diagnostik. 2019.
36. Kropshofer G, Kneer A, Edlinger M, Meister B, Salvador C, Lass-Flörl C, et al. Computed tomography guided percutaneous lung biopsies and suspected fungal infections in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1620-4.
37. Lass-Flörl C, Aigner M, Nachbaur D, Eschertzhuber S, Bucher B, Geltner C, et al. Diagnosing filamentous fungal infections in immunocompromised patients applying computed tomography-guided percutaneous lung biopsies: a 12-year experience. *Infection*. 2017;45(6):867-75.
38. Maertens J, Selleslag D, Heinz WJ, Saulay M, Rahav G, Giladi M, et al. Treatment outcomes in patients with proven/probable vs possible invasive mould disease in a phase III trial comparing isavuconazole vs voriconazole. *Mycoses*. 2018;61(11):868-76.
39. 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.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2024. Aufgerufen am: 04.07.2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
41. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation AmBisome liposomal 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand: März 2024). 2024.

42. Seibel NL, Shad AT, Bekersky I, Groll AH, Gonzalez C, Wood LV, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liposomal Amphotericin B in Immunocompromised Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2).
43. Kolve H, Ahlke E, Fegeler W, Ritter J, Jurgens H, Groll AH. Safety, tolerance and outcome of treatment with liposomal amphotericin B in paediatric patients with cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(2):383-7.
44. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM. Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023:1-12. Epub 06/26.

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt

Datum	17.2.025
Stellungnahme zu	Isavuconazol (Cresemba™) Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1092 und 2024-10-01-D-1093
Stellungnahme von	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Frankfurt Theodor-Stern Kai 7 60590 Frankfurt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kurz zu meiner Person: ich bin Professor für Pädiatrie und Leiter der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Frankfurt. Mein Hauptforschungsgebiet sind Infektionen bei immunsupprimierten Kindern, mit besonderem Fokus auf Pilzinfektionen. Neben Laborarbeiten zur Pilzabwehr stehen klinische Studien im Vordergrund wie Studien zur Epidemiologie, zu Risikofaktoren, zur Prophylaxe und zur Therapie von invasiven Mykosen. Ich bin als Leiter der Arbeitsgemeinschaften „Infektionen in der Hämatologie und Onkologie“ der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) sowie „Fieber und Neutropenie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) an nationalen als auch an internationalen Leitlinien beteiligt. Meine Arbeiten zu mykologischen Fragestellungen in der Pädiatrie können in pubmed eingesehen werden.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Isavuconazol im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie 9766-CL-0107. Diese Studie war eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen (1 bis < 18 Jahre) mit invasiver Aspergillose (IA) oder Mukormykose. Eingeschlossen wurden 31 Patienten mit folgenden Diagnosen: N = 12 mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA, N= 1 mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose und N = 16 mit</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>möglicher IFI. Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Der Einwand, dass die oben genannte Studie wenig Patienten einschließt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, weswegen von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird, ist berechtigt.</p> <p>Die Konzeption von kinderspezifischen Empfehlungen („clinical practice guidelines“ bzw. „recommendations for children with cancer“) zur antimykotischen Therapie basiert auf mehreren Säulen [1, 2]: dem Vorhandensein von qualitativ hochwertigen pharmakokinetischen Daten und daraus abgeleiteten Dosisempfehlungen, dem Vorhandensein von adäquaten Phase 2/3 Studien bei Erwachsenen, die die zu bewertende Therapie gegen den gleichen Erreger in einem vergleichbaren Patientenkollektiv (z.B. schwer immunsupprimierte Patienten) untersuchen, als auch zumindest unterstützende Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit sowie Wirksamkeit der Therapie des Medikamentes bei Kindern. Zudem geht der Zulassungsstatus des Medikamentes für das pädiatrische Patientengut in die Empfehlung mit ein. Entsprechend dieses Konzeptes sollten all diese Fakten auch für eine Bewertung eines Medikamentes im klinischen Kontext der Pädiatrie herangezogen werden, insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie 9766-CL-0107 zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie 9766-CL-0107 lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau liegt daher für Isovuconazol in der Indikation „invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Für Erwachsene mit invasiver Aspergillose wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten ein nichtquantifizierbarer Zusatznutzen von Isavuconazol festgestellt (Beschluss zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 4. Mai 2016)</p>

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wenn von einer Patientenpopulation von krebskranken Kindern mit invasiver Mykose gesprochen wird, die selten ist.</p> <p>Für Isavuconazol bedeutet dies folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Es liegen valide Daten zur Pharmakokinetik vor [3]. So zeigten Analysen bei 46 immunsupprimierten Kindern zwischen 1 und 18 Jahren, dass 80% bzw. 76% der Patienten nach intravenöser bzw. oraler Medikation die vorausgesagten Zielwerte erreichten. Zudem zeigte diese Studie, das Isavuconazol von Kindern gut toleriert wurde und die Rate an unerwünschten Ereignissen im Bereich der von Erwachsenen lag [3]. In dieser Analyse zeigten sich auch keinerlei Signale hinsichtlich unerwarteter oder unbekannter unerwünschter Ereignisse. Wichtig ist noch zu erwähnen, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Kinder „weiss“ waren, weswegen die Pharmakokinetik-Daten auch auf das deutsche Patientenkollektiv übertragen werden kann. Lediglich bei Asiaten wurde bisher eine unterschiedliche Kinetik mit höherer Exposition beschrieben [4].• Hinsichtlich der Studienlage bei Erwachsenen wird auf die SECURE Studie (randomisierte Studie mit 527 erwachsenen Patienten mit invasiver Fadenpilzinfektion, die keine Unterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol zeigte, und zudem zu weniger Medikamenten-bedingten unerwünschten Ereignissen führte) [5] als auch auf die VITAL Studie (einarmige offene Studie mit 37 Patienten mit	

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mukormykose, die ein vergleichbares Ansprechen auf eine Therapie von Isavuconazol bzw. Amphotericin B sahen) [6].</p> <p>Eine retrospektive Analyse von Patienten die in einer dieser beiden Studien eingeschlossen waren und an eine invasiven Mykose des Zentralnervensystems litten, zeigte, dass Isavuconazol eine gute Wirksamkeit bei diesen Patienten aufwies [7].</p> <ul style="list-style-type: none">• Die in der oben genannten Studie zur Pharmakokinetik erhobenen Daten als auch die Daten der oben bewerteten Phase II Studie in der Pädiatrie (9766-CL-0107) zeigen in der Gesamtschau ähnliche Daten zur Wirksamkeit als auch zur Verträglichkeit, neue Aspekte ergeben sich nicht, <p>Aus diesem Grund erhielt Isavuconazol von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-8) eine provisorische AII- bzw. BII-Empfehlung für die Behandlung der invasiven Aspergillose bzw. der Mukormykose (starke bzw. moderat starke Empfehlung für die Gabe, Evidenz von mindestens einer nicht randomisierten Studie mit gutem Studiendesign bzw. von Fallkontrollstudien, Daten von anderen, aber vergleichbaren Kohorten transferiert). Die Empfehlung war aufgrund der noch nicht pädiatrischen Zulassung vorläufig, da diese zu dem Zeitpunkt der Konferenz noch ausstand [2].</p> <p>Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass auch die Einbeziehung von Erwachsenendaten, wie oben beschrieben, für die Bewertung in der Pädiatrie notwendig ist (wenn auch nicht hinreichend!). So zeigt die Rekrutierungsrate von 31 Patienten die in insgesamt weit mehr als 30 großen Zentren weltweit im Zeitraum von 3 Jahren eingeschlossen</p>	

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden konnten (die Patienten wurden in 10 Zentren rekrutiert), wie problematisch die Durchführung dieser Studien bei Kindern ist (zusätzliche Information: dies war nicht einmal eine randomisierte Studie, die noch problematischer in der Rekrutierung sind).</p>	
<p>Basierend auf den obigen Ausführungen kann folgender Zusatznutzen für Isavuconazol für Kinder mit <u>invasiver Aspergillose</u> gesehen werden:</p> <p>Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für Kinder und Jugendliche mit einer invasiven Aspergillose sind - 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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amphotericin B ist stark nephrotoxisch. Deshalb ist die Gabe bei immunsupprimierten Kindern, die oft noch andere nephrotoxische Medikamente wie Aminoglycoside (bei oft gleichzeitig vorliegenden bakteriellen Infektionen) oder Cyclosporin (nach allogener Transplantation) ein Problem, und nicht –nephrotoxische Medikament wie die Triazole wären indiziert. Deshalb kann unter Berücksichtigung der Begleitmedikation die Indikation zu einem Triazol auch bereits gestellt werden, auch wenn Nierenwerte nicht pazhologisch verändert sind. • Da Amphotericin B nur intravenös verabreicht werden kann, hat auch hier Isavuconazol mit einer intravenösen UND oralen Verabreichungsform einen Zusatznutzen gegenüber dem Polyen. 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den Behandlungsmöglichkeiten werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Voriconazol hat eine nicht gut vorhersagbare Pharmakokinetik, deswegen müssen regelmäßig Serumspiegel bestimmt werden. Dies heißt, dass ein Teil der Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Spiegels liegt (Gefahr der Unterdosierung und des Wirkverlustes) [8]. Hier bietet Isavuconazol eine verlässlichere Pharmakokinetik mit stabilen und recht gut vorhersagbaren Wirkspiegeln.• Voriconazol zeigt eine Wirklücke bei Mucormyceten. Da die Diagnostik von Pilzinfektionen bei Kindern schwierig ist und in manchen Fällen eine nicht entdeckte Mukormykose neben einer invasiven Aspergillose vorliegen kann (Doppelinfection), besteht hier auch bei einer invasiven Aspergillose aufgrund einer nicht erkannten Mukormykose ein potentieller Zusatznutzen gegenüber Voriconazol.• Die orale Gabe ist bei Kindern aufgrund schlechter Compliance oft erschwert, was sich in ungenügenden Wirkspiegeln widerspiegeln kann. Dies wird in Studien nicht erfasst, spielt aber im realen Leben eine große Rolle. Die Darreichungsform von Isavuconazol (einmalige orale Gabe) ist deswegen gegenüber dem Voriconazol mit der häufigeren Gabe (zweimal) von extremen Vorteil.	
Basierend auf den obigen Ausführungen kann folgender Zusatznutzen für Isavuconazol für Kinder mit Mukormykose gesehen werden: Bisher zugelassen bei Kindern für Mukormykosen: Amphotericin B	Diese Anmerkung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 bis < 18 Jahre mit Mukormykose

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Von Experten wird auch Posaconazol verwendet, dass jedoch nicht für die Erstlinientherapie zugelassen ist. Deshalb soll zumindest auch kurz auf den Vergleich Isavuconazol versus Posaconazol eingegangen werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Amphotericin B ist stark nephrotoxisch. Deshalb ist die Gabe bei immunsupprimierten Kindern, die oft noch andere nephrotoxische Medikamente wie Aminoglycoside (bei oft gleichzeitig vorliegenden bakteriellen Infektionen) oder Cyclosporin (nach allogener Transplantation) ein Problem, und nicht –nephrotoxische Medikament wie die Triazole wären indiziert. Deshalb kann unter Berücksichtigung der Begleitmedikation die Indikation zu einem Triazol auch bereits gestellt werden, auch wenn Nierenwerte nicht pathologisch verändert sind.• Da Amphotericin B nur intravenös verabreicht werden kann, hat auch hier Isavuconazol mit einer intravenösen UND oralen Verabreichungsform einen Zusatznutzen gegenüber dem Polyen.• Posaconazol ist als einziges Triazol neben Isavuconazol wirksam gegen Mukormycosen, jedoch nicht zugelassen für die Erstlinientherapie. Posaconazol ist nicht liquorgängig, und ein großer Teil der Mukormykosen befinden sich im Zentralnervensystem. Deswegen ist hier auch ein Zusatznutzen von Isavuconazol gegenüber dem Posaconazol festzustellen.	<p>(siehe zusammenfassende Dokumentation zu dem Verfahren 2024-10-01-D-1093)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2.2. Beschreibung der eingeschlossenen Studie</p> <p>„Das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) enthält eine Auflistung der einzelnen klinischen, mykologischen und radiologischen Variablen, die in die Beurteilung der Diagnosesicherheit eingehen, aber keine Handreichung, wie diese für eine Diagnose zu verrechnen sind. Es ist unklar, ob eine automatische Generierung der Diagnose und Diagnosesicherheit basierend auf den Eingaben der einzelnen klinischen mykologischen und radiologischen Befunde im System erfolgte. Die in Modul 4 des eingereichten Dossiers dargestellten Kriterien für die Diagnosesicherheit sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es ist unklar, ob diese Kriterien den Prüferinnen und Prüfern separat zur Verfügung gestellt wurden.“</p> <p>Anmerkung: Die Kriterien für die Diagnose der möglichen, wahrscheinlichen und sicheren invasiven Mykose sind in den genannten Definitionen der EORTC/MSG Studiengruppe einfach nachzulesen [9]. Allerdings wurden die Kriterien während des Investigator Meetings September 2019 in Madrid nochmal eingehend diskutiert. Zudem wurden die Eingaben durch ein</p>	<p>Diese Angaben wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt:</p> <p>Für die Beurteilung einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektion, einschließlich der diagnostischen Tests, des Nachweises der Wirtsfaktoren sowie der radiologischen/klinischen Merkmale, sollten laut Studienprotokoll die Kriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group (EORTC/MSG) von 2008 verwendet werden. Die aktuell gültigen Kriterien der EORTC/MSG von 2019 waren zu Beginn der Studie noch</p>

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unabhängiges Reviewer-Komitee separat überprüft, so dass die Diagnosesicherheit gewährleistet ist (siehe dazu: Übereinstimmung zwischen Prüfarzt/Reviewer von nachgewiesenen und wahrscheinlichen Aspergillosen/Mukormykosen 100%).	nicht verfügbar. [...] Die Übereinstimmung zwischen AC und prüfärztlicher Diagnose für die Hauptdiagnosen einer „nachgewiesenen oder wahrscheinlichen“ IA oder Mukormykose lag bei 100 %.
	<p>2.3.1. Mortalität</p> <p>Eine Interpretation und Bewertung der Mortalitätsraten ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Darüber hinaus erhielten 7 Personen (53 %) aus der IA Gruppe neben oder nach der Behandlung mit Isavuconazol während der Follow-up-Phase weitere systemische Antimykotika</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nach einer eigenen Untersuchung versterben die meisten krebserkrankten Kinder mit invasiver Mykose innerhalb der ersten 3 Monate [10]. Danach werden nur noch ganz selten Todesfälle durch die Pilzinfektion gesehen. Dahingegen wird gerade in der Follow-up Phase aufgrund der weiterbestehenden Immunsuppression (die intensive Chemotherapie dauert in der Regel 6-9 Monate) eine „Sekundärprophylaxe“ gegeben, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für eine weitere Pilzinfektion haben. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Antimykotikagaben in der Follow-up Phase</p>	<p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bis zum Tag 42. Bis Tag 42 sind zwei Personen verstorben, davon eine Person mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und eine Person mit möglicher invasiver Pilzerkrankung.</p> <p>Auch aus den Daten zur Mortalität und den Nebenwirkungen lassen sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol ableiten.</p>

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>irgendeinen Einfluss auf die Mortalität hatten. Auch wenn hierzu keine Studien existieren, würde man von der klinischen Erfahrung davon ausgehen, dass eine zweitägige Kombinationsbehandlung von Isavuconazol mit einem anderen Antimykotikum keinerlei Einfluss auf die Mortalität haben sollte.</p> <p>Allerdings sein noch einmal darauf hingewiesen, dass die beschriebene Phase II Studie per se keine relevanten Aussagen zur Mortalität zulässt (siehe ausführliche Beschreibung zur Generierung pädiatrisch relevanter Daten in der Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten).</p>	
	<p>2.3.2. Morbidität</p> <p>Die Beurteilung der radiologischen Befunde durch das AC anhand der bildgebenden Verfahren wird grundsätzlich als valide eingeschätzt. Standardisierte Vorgaben für Art und Häufigkeit der Verfahren liegen allerdings nicht vor und die tatsächliche Durchführung in der Studie 9766-CL-0107 ist nicht detailliert beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden und wie groß die Varianz in der Durchführung zwischen den Teilnehmenden und/oder Studienzentren war. Die Validität des Endpunkts „Radiologisches Ansprechen“ wird daher als unklar bewertet.</p>	

Stellungnehmer: Thomas Lehrnbecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Im klinischen Setting, insbesondere in der Pädiatrie, sind festgelegte Zeitpunkte zur Ermittlung des radiologischen Ansprechens nicht möglich und auch nicht sinnvoll. Radiologische Untersuchungen bei Kindern benötigen in vielen Fällen eine Narkose, weswegen bei den Kindern nach Möglichkeit nur ein Mindestmaß an radiologischen Untersuchungen durchgeführt wird. Zudem müssen in diesem vulnerablen Patientenkollektiv möglichst Strahlen vermieden werden, die das Risiko von Folgeerkrankungen erhöhen können (z.B. Krebserkrankungen). Umgekehrt müssen patientenabhängig Untersuchungen veranlasst werden, z.B. bei klinischer Verschlechterung, ausbleibender Verbesserung oder neuen Problemen. Abhängig gemacht wird dies im klinischen Alltag auch von anderen Faktoren wie der Immunrekonstitution, da dies die Befunde beeinflussen kann. Aus diesem Grunde kann nicht ein starres Schema an bildgebenden Befunden in einer pädiatrischen Studie verlangt werden.</p>	<p>Über den gesamten Studienverlauf sollten bildgebende Verfahren (je nach infizierter Körper-region z. B. MRT oder CT) zur Verlaufsdagnostik eingesetzt werden. Das radiologische Ansprechen wurde sowohl von der Prüferin bzw. vom Prüfer als auch durch das AC beurteilt.</p> <p>Eine radiologische Heilung ist für die Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar und damit nicht per se patientenrelevant. Zudem bestehen Unklarheiten in der Erhebung. Die Art und die Häufigkeit der eingesetzten bildgebenden Verfahren wird in der Studie 9766-CL-0107 nicht beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden. Der Endpunkt „Radiologisches Ansprechen“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1 Groll A.H., Castagnola E., Cesaro S., Dalle J.H., Engelhard D., Hope W., et al. Fourth european conference on infections in leukaemia (ecil-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014; **15**: e327-340.
- 2 Groll A.H., Pana D., Lanternier F., Mesini A., Ammann R.A., Averbuch B., et al. Eighth european conference on infections in leukaemia (ecil-8): 2020 updated guidelines for diagnosis, prevention and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021; **22**: e254-e269.
- 3 Arrieta A.C., Neely M., Day J.C., Rheingold S.R., Sue P.K., Muller W.J., et al. Safety, tolerability, and population pharmacokinetics of intravenous and oral isavuconazonium sulfate in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; **65**: e0029021.
- 4 Desai A., Kovanda L., Kowalski D., Lu Q., Townsend R., Bonate P.L. Population pharmacokinetics of isavuconazole from phase 1 and phase 3 (secure) trials in adults and target attainment in patients with invasive infections due to aspergillus and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; **60**: 5483-5491.
- 5 Maertens J.A., Raad, II, Marr K.A., Patterson T.F., Kontoyiannis D.P., Cornely O.A., 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.* 2016; **387**: 760-769.
- 6 Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A., Mullane K.M., Perfect J.R., Thompson G.R., 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016.
- 7 Schwartz S., Cornely O.A., Hamed K., Marty F.M., Maertens J., Rahav G., et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol.* 2020; **58**: 417-424.
- 8 Owusu Obeng A., Egelund E.F., Alsultan A., Peloquin C.A., Johnson J.A. Cyp2c19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: Are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy.* 2014; **34**: 703-718.
- 9 De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (eortc/msg) consensus group. *Clin Infect Dis.* 2008; **46**: 1813-1821.
- 10 Lehrnbecher T., Groll A.H., 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**: 72-78.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie –, Universitätsklinikum Münster

Datum	20. Januar 2025
Stellungnahme zu	Isavuconazol (CRESEMBA [®]) Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1092 / 2024-10-01-D-1093
Stellungnahme von	<i>Prof. Andreas H. Groll</i> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie – Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Informationen zu meinem fachlichen Hintergrund:</u></p> <p>Ich beschäftige mich seit über 30 Jahren mit invasiven Pilzinfektionen. Ich bin Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderonkologie und Zusatzweiterbildung Infektiologie. Der Schwerpunkt meines klinisch-wissenschaftlichen Interesses liegt auf der Epidemiologie, der Prävention, und der Behandlung invasiver Pilzinfektionen mit Fokus auf der Pharmakologie antimykotischer Substanzen, ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Beziehungen und dem Design und der Durchführung klinischer Studien. Ich bin aktives Mitglied verschiedener Gremien nationaler und internationaler Fachgesellschaften, im Editorial Board mehrerer internationaler wissenschaftlicher Zeitschriften und habe bis dato mehr als 250 PubMed-gelistete wissenschaftliche Arbeiten und an die 300 wissenschaftliche Abstracts publiziert. Ich bin regelmäßig als leitender Oberarzt in die stationäre, tagesklinische und ambulante Patientenversorgung der Klinik und des Knochenmarktransplantationszentrums eingebunden und Qualitätsmanagement-Beauftragter der Klinik.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=groll+ah&sort=pubdate https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=EYtwoNkAAAAJ https://sciprofiles.com/profile/1364410</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zu den vorliegenden Nutzenbewertungen von Isavuconazol in der Therapie der invasiven Aspergillose und der Mukormykose bei</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pädiatrischen Patienten möchte ich grundsätzlich festhalten, dass diese aus meiner Sicht anhand der Daten einer Phase II Studie mit Einschluss von 31 Patienten sehr schwierig sind und dass dieser Ansatz nicht den regulatorischen Konzepten der Zulassung von neuen Arzneimitteln mit erwartetem medizinischem Benefit bei Kindern und Jugendlichen entspricht.</p> <p>Diese beinhalten für Erkrankungen wie Infektionen, bei denen keine grundsätzlichen Unterschiede in der Pathogenese zwischen Kindern und Erwachsenen bestehen, neben präklinischen Untersuchungen zu möglichen Effekten auf den wachsenden Organismus die Durchführung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit zur Etablierung adäquater, sicherer altersbezogener Dosisempfehlungen - sowie weitere in der Regel nicht vergleichende Untersuchungen mit den designierten pädiatrischen Dosierungen in der angestrebten Indikation zur Generierung weiterer Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit und zur Beurteilung der grundsätzlichen Übereinstimmung der Daten zur Wirksamkeit mit den bei Erwachsenen zumeist in randomisierten vergleichenden Studien generierten Zulassungsdaten. <p>Zur grundsätzlichen Beurteilung der Wirksamkeit und der grundsätzlichen Verträglichkeit im Vergleich zu der Referenzintervention werden die bei Erwachsenen durchgeführten Zulassungsdaten zugrunde gelegt (1, 2).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie 9766-CL-0107 zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie 9766-CL-0107 lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau liegt daher für Isovuconazol in der Indikation „invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Für Erwachsene mit invasiver Aspergillose ließ sich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit ist nach meiner Interpretation der Zusatznutzen einer neuen antimikrobiellen Substanz, die aufgrund des von den Zulassungsbehörden festgelegten Bedarfes den Zulassungsprozess für Kinder und Jugendliche anhand eines vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplanes (Pediatric Investigational Plan, PIP) durchlaufen muss, zum Zeitpunkt der pädiatrischen Zulassung nur aufgrund allgemeiner pharmakologischer Eigenschaften und der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit in den vergleichenden Erwachsenenstudien zu evaluieren und nicht aufgrund von Daten einer Phase II Studie mit dem kleinstmöglichen Patienteneinschluss.</p> <p>Grundsätzlich ist festzuhalten, dass dieses Konzept entwickelt wurde, um Kindern und Jugendlichen Zugang zu für sie sicheren und adäquat dosierten neuen und innovativen Arzneimitteln zu ermöglichen. Zulassungsstudien bei Kindern sind schwierig durchzuführen aufgrund niedriger Patientenzahlen und anderweitig begründeten Schwierigkeiten der Rekrutierung. Dies wird durch die vorliegende Phase II Studie von Isavuconazol sehr gut illustriert: Zur Rekrutierung wurden 30 Zentren in den USA und 17 Zentren in Europa eröffnet, von denen letztlich 10 Zentren über einen Zeitraum von knapp vier Jahren die Zahl von 31 Patienten in die Studie einschlossen (3).</p>	<p>Nebenwirkungsdaten kein quantifizierbarer Zusatznutzen von Isavuconazol ableiten (Beschluss zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 4. Mai 2016)</p>
<p>Isavuconazol gehört zur Klasse der antimykotischen Triazole und wird nach oraler und intravenöser Verabreichung seines wasserlöslichen Prodrugs Isavuconazoniumsulfat als aktiver Metabolit gebildet. Der</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkmechanismus der Substanz beruht auf einer Hemmung der Synthese von Ergosterol, einem essentiellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Isavuconazol hat ein breites Wirkspektrum, das die meisten humanpathogenen Pilze umfasst. Isavuconazol ist seit Oktober 2015 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung Amphotericin B nicht angemessen ist. Die pädiatrische Zulassung ist in Europa im August 2024 für die gleichen Indikationen erfolgt (4).</p> <p>Bei beiden Anwendungsgebieten handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen mit jedoch hoher Morbidität und Mortalität. Die zu ihrer Behandlung in der Erstlinie zugelassenen Referenzsubstanzen sind Amphotericin B (Aspergillose und Mukormykose) und Voriconazol (Aspergillose). Nach der vorliegenden Datenlage bestehen, beurteilt an Therapieansprechen und Gesamtmortalität, keine signifikanten Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit von Isavuconazol, Voriconazol, und liposomalem Amphotericin B in der Behandlung der invasiven Aspergillose (5,6) und von Isavuconazol und Amphotericin B in der Behandlung der Mukormykose (7). Im Gegensatz dazu bestehen jedoch einige wesentliche klinik- und patientenrelevante Unterschiede bezüglich Wirkspektrum, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Verträglichkeit, die ich in der Beurteilung des Zusatznutzens von Isavuconazol für den pädiatrischen Bereich für wichtig und entscheidungsrelevant halte:</p> <p>Isavuconazol vs. Voriconazol:</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>1. Mikrobiologisches Wirkspektrum:</u> Im Unterschied zu Voriconazol ist Isavuconazol sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen Mucorales-Arten aktiv. Angesichts der Probleme der mikrobiologischen Diagnostik und des häufigen, aufgrund von Risikokonstellation und radiologischen Befunden präemptiven Beginnes einer antimykotischen Therapie bringt Isavuconazol aufgrund seines breiteren Wirkspektrums eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich (4,8,9).</p> <p><u>2. Pharmakokinetik und Beziehung zwischen Dosis und Exposition:</u> Die Pharmakokinetik der oralen wie auch der intravenösen Darreichungsform von Isavuconazol ist linear und dosisproportional, so dass die pharmakodynamisch wirksame Exposition im Patienten nach Gabe der Standarddosis auch unter Berücksichtigung der allgemeinen biologischen Variabilität rasch und zuverlässig erreicht werden kann (4,10,11). Der bisherige Therapiestandard der Erstlinientherapie der invasiven Aspergillose, Voriconazol, besitzt eine nicht-lineare, komplexe Pharmakokinetik (8) mit hoher intra- und interindividueller Variabilität der Exposition und subtherapeutischer Exposition bei 25 bis 50% der behandelten Patienten (12,13). Daher ist für Voriconazol entsprechend den aktuellen Leitlinien der European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) (9,10) ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) erforderlich. Der hohe Prozentsatz an Patienten mit primär subtherapeutischer Exposition und die Notwendigkeit eines TDMs bedeutet auch, dass in den ersten und oft entscheidenden Tagen der Behandlung nicht zuverlässig vom Erreichen therapeutischer Wirkspiegel und optimaler Wirksamkeit ausgegangen werden kann (13).</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie 9766-CL-0107 lassen sich auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau liegt daher für Isovuconazol in der Indikation „invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>3. Orale Zubereitungsform und orale Therapie:</u> Isavuconazol hat eine mit 100% deutlich höhere und vor allem berechenbarere orale Bioverfügbarkeit, ein enteraler first-pass Effekt wie bei Voriconazol ist nicht bekannt (4,8,14). Nach Aufdosierung ist zudem die einmal tägliche Gabe der Tagesdosis möglich, was bei den bei Kindern gerade bei Polypharmazie oft bestehenden Problemen mit der oralen Medikamenteneinnahme ein nicht zu vernachlässigender Vorteil sein kann.</p> <p><u>4. Art und Schweregrad von Arzneimittelinteraktionen:</u> Immunsupprimierte Patienten nach allogener Zelltransplantation sind eine wesentliche Risikopopulation für invasive Aspergillosen (9). Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard hat Isavuconazol ein deutlich geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva, welche über Cytochrom P450 3A4/5 metabolisiert werden, woraus ein geringeres Risiko für einen unzureichenden Effekt bzw. expositionsabhängige Nebenwirkungen dieser Immunsuppressiva bei den betroffenen Patienten resultiert. Zudem ist das Spektrum von Interaktionen aufgrund der fehlenden Interaktion von Isavuconazol mit anderen Isoenzymen als CYP 3A4/5 im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol deutlich reduziert (4,8,15,16).</p> <p><u>5. Häufigkeit und Schweregrad von Arzneimittelnebenwirkungen:</u> Im direkten Vergleich mit Voriconazol wurden für Isavuconazol insgesamt weniger medikamentenassoziierte Nebenwirkungen beobachtet. Zudem traten unter Behandlung weniger hepatobiliäre Störungen, Störungen der Sehfunktion, und Störungen von Haut und Subkutangewebe auf (5).</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Gegensatz zu Voriconazol und anderen Triazolen verursacht Isavuconazol keine QTc-Verlängerung hervor (4), was gerade in Anbetracht möglicher Arzneimittelinteraktionen in der betroffenen Population von relevanter Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit ist.</p> <p><u>6. Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:</u> Isavuconazol kann im Gegensatz zu Voriconazol auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ohne Dosisanpassungen sowohl in intravenöser als auch oraler Form eingesetzt werden (4,8). Der Cyclodextrin-Carrier der intravenösen Voriconazol Zubereitung ist potentiell nephrotoxisch und kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion akkumulieren. Voriconazol darf deshalb nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung intravenös eingesetzt werden (8).</p> <p>Isavuconazol vs. Amphotericin B:</p> <p><u>1. Häufigkeit und Schweregrad von Arzneimittelnebenwirkungen:</u> Auch wenn direkte Vergleichsstudien fehlen, weist Amphotericin B auch in der liposomalen Formulierung im Unterschied zu Isavuconazol ein dosisabhängig beträchtliches Potential einer glomerulären und tubulären Nephrotoxizität auf (17). Diese ist in der betroffenen Patientenpopulation aufgrund vorgeschädigter Organfunktionen und nephrotoxischen Begleitmedikamenten von besonderer Relevanz und nicht selten therapielimitierend, bei Kindern insbesondere durch den nach ein bis zwei Wochen nach therapeutischen Dosen regelhaft zu beobachtenden renalen Kaliumverlust (18).</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>2. ZNS-Penetration bei fungaler ZNS-Beteiligung:</u> Eine ZNS-Beteiligung ist sowohl bei Aspergillose wie auch bei Mukormykose häufig. Ähnlich wie Voriconazol weist Isavuconazol eine sehr gute Penetration auch in nicht-entzündlichen Liquor auf, was beide Substanzen von allen Amphotericin B Produkten unterscheidet (4,8). Aufgrund klinischer Daten ist derzeit Voriconazol die empfohlene Erstliniensubstanz bei ZNS-Aspergillose (9); limitierte Daten aus einer Kohortenstudie weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit von Isavuconazol bei ZNS-Infektionen hin (19) und unterstreichen seinen potentiellen Stellenwert auch in der Behandlung der Mukormykose mit ZNS-Beteiligung.</p> <p><u>3. Möglichkeit einer oralen Therapie:</u> Im Gegensatz zu Isavuconazol ist Amphotericin B bislang nur in intravenösen Zubereitungsformen verfügbar. Da die Therapie invasiver Pilzinfektionen sich oft über Monate erstreckt und bei Fortführung z.B. der onkologischen Behandlung bzw. Immunsuppression eine wirksame Sekundärprophylaxe notwendig ist (9), ist die Möglichkeit einer De-Eskalation auf eine orale Medikamentenapplikation ein wichtiger Gesichtspunkt bezüglich des Antimicrobial Stewardship im Krankenhaus und der Entlassfähigkeit betroffener Patienten. Dies trifft insbesondere auf die Situation der Mukormykose zu, bei der Isavuconazol die einzige zugelassene Möglichkeit einer oralen Behandlung darstellt.</p> <p>Zusammengefasst stellt die Verfügbarkeit von Isavuconazol nach fast zehn Jahren Anwendungserfahrung bei Erwachsenen eine deutliche Verbesserung in den Optionen der Behandlung sowohl der invasiven</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aspergillose als auch der Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen ab dem zweiten Lebensjahr dar.</p> <p>Ein relevanter und beträchtlicher Zusatznutzen ergibt sich für die invasive Aspergillose insbesondere bezüglich der Verbesserung von wichtigen Aspekten der Therapiesicherheit, und für die Mukormykose in der Existenz einer zugelassenen therapeutischen Option in Situationen, in denen eine Standardtherapie mit Amphotericin B nicht angezeigt ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.6, Zeile 3 und S.7, Zeile 6	<p>Nutzenbewertung invasive Aspergillose</p> <p>1 Fragestellung und 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung: “Der G-BA bestimmt ... das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“</p> <p>Anmerkung: Die pädiatrische Dosisfindungsstudie von Isavuconazol (20) ist Teil der die Zulassung begründenden pädiatrischen Studien und enthält relevante Sicherheitsendpunkte der in der vom G-BA bewerteten Phase II Studie angewendeten Dosierung von Isavuconazol. Nach meinem Verständnis müsste sie -entsprechend der Fragestellung- für die Bewertung der Sicherheitsendpunkte in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Prüfung der Aufnahme der Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit der Dosisfindungsstudie in die Nutzenbewertung.</p>	<p>Die Bewertung von Isavuconazol im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Phase-II-Studie 9766-CL-0107.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, Zeile 9	<p>2.2 Beschreibung der Studie:</p> <p>Das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) enthält eine Auflistung der einzelnen klinischen, mykologischen und radiologischen Variablen, die in die Beurteilung der Diagnosesicherheit eingehen, aber keine Handreichung, wie diese für eine Diagnose zu verrechnen sind. Es ist unklar, ob eine automatische Generierung der Diagnose und Diagnosesicherheit basierend auf den Eingaben der einzelnen klinischen mykologischen und radiologischen Befunde im System erfolgte. Die in Modul 4 des eingereichten Dossiers dargestellten Kriterien für die Diagnosesicherheit sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es ist unklar, ob diese Kriterien den Prüferinnen und Prüfern separat zur Verfügung gestellt wurden.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Auflistung der einzelnen klinischen, mykologischen und radiologischen Variablen erlauben dem Prüfer den Abgleich, ob sie beim Patienten vorliegen und im nächsten Schritt die Zuordnung bezüglich der Diagnose einer möglichen, wahrscheinlichen und sicheren invasiven Aspergillose. Die Kriterien und die Zuordnung wurden während des Investigator Meetings und während der Initiierung der Studie in den einzelnen Zentren eingehend</p>	

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besprochen. Letztlich erfolgte die ultimative Zuordnung der Pilzerkrankung jedes Einzelnen der 31 Patienten vor Finalisierung der Studiendaten anhand der Informationen des CRFs durch ein Komitee von drei unabhängigen Experten (Adjudication Committee, AC).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ggf. Korrektur des Textes.</p>	
S. 16, Zeile 3	<p>2.3.1 Mortalität:</p> <p>„Unklar ist die Validität der Erhebung der „84-Tage Gesamtmortalität“, da der Vitalstatus von Personen, bei denen die Behandlung vor Tag 24 erfolgreich beendet oder abgebrochen wurde, bei einem vorgesehenen maximalen Follow-up von 60 Tagen nicht mehr erfasst werden sollte (der letzte geplante Follow-up für diese Personen fand vor Tag 84 statt). So fehlten in der Auswertung zur 84 Tage-Gesamtmortalität 8 Personen (26 %) der Gesamtstichprobe. ... Die „84-Tage-Gesamtmortalität“ wird somit aufgrund der eingeschränkten Validität der Erhebung nicht dargestellt.“</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bis zum Tag 42. Bis Tag 42 sind zwei Personen verstorben, davon eine Person mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und eine Person mit möglicher invasiver Pilzerkrankung.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Vorgehen ist nachvollziehbar – die Bewertung der Gesamtmortalität bis Behandlungsende (EOT), Tag 42 und Tag 84 entstammt den mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Endpunkten der Gesamtmortalität, wie sie auch in der Phase III Zulassungsstudie bei Erwachsenen (5) zu finden sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zur Berücksichtigung.</p>	
Seite 16, Zeile 14 und Zeile 22	<p>2.3.2 Morbidität:</p> <p>Gesamtansprechen: „Der Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund ... unklarer Validität ergänzend dargestellt. ... Die Auswertung des Endpunkts „Gesamtansprechen“ erfolgte für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84 und basierte auf der Beurteilung durch das AC.... Dabei war eine Bewertung über das EOT hinaus nicht vorgesehen. ... Grundlage für die Beurteilung des AC waren die im eCRF für jede teilnehmende Person gemeldeten Daten... .“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das gewählte Vorgehen der abschließenden Beurteilung von klinischem, radiologischen, mikrobiologischen und des</p>	<p>„Gesamtansprechen“ ist ein kombinierter Endpunkt, welcher aus den Komponenten „Klinisches Ansprechen“, „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ besteht. Die Dokumentation von klinischen, mykologischen und radiologischen Erhebungen, Tests und Prozeduren zur Bewertung der Einzelkomponenten erfolgte fortlaufend während der gesamten Behandlungsdauer, jedoch nur bis zum Behandlungsende (EOT).</p> <p>Das „Gesamtansprechen“ wurde als „Erfolg“ bewertet, wenn alle 3 Einzelkomponenten als erfolgreich eingestuft wurden (ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Erfolgskriterien der einzelnen Komponenten s. u.). Dabei wurde eine Unterteilung in „Vollständiger Erfolg“ und „Teilweiser Erfolg“ vorgenommen, wobei die Studienunterlagen keine nähere Spezifizierung der Kategorie „Teilweiser Erfolg“ enthalten. „Versagen“ lag vor bei Stabilität der Einzelkomponenten oder Progression. Sofern eine der</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtansprechens mittels eines unabhängigen AC ist gängige Praxis (5) und reflektiert die inhärenten Schwierigkeiten einer objektiven Beurteilung des Ansprechens von invasiven Pilzinfektionen anhand fixer Parameter an fixen Zeitpunkten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zur Berücksichtigung.</p>	<p>Einzelkomponenten nicht ausgewertet wurde, wurde das Gesamtansprechen als „nicht auswertbar“ eingestuft.</p> <p>Die Patientenrelevanz der Teilkomponenten „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ ist unklar (s.u.). Die Validität des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ wird als unklar bewertet (s.u.). Der Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
S. 18, Zeile 42	<p>2.3.2 Morbidität:</p> <p>Klinisches Ansprechen: “ Es ist in den Studienunterlagen nicht explizit beschrieben, ob die Vitalparameter zur Bewertung des klinischen Ansprechens herangezogen werden sollten, und welche körperlichen Befunde und medizinischen und chirurgischen Eingriffe mit in die Bewertung einfließen sollten“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Vitalparameter spielen in der Response-Beurteilung invasiver Fadenpilzinfektionen eine untergeordnete Rolle – infektionsbedingte klinische Symptome und körperlicher Befunde sind in ihrer Zahl beschränkt und im Studienprotokoll genannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Der Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts „Gesamtansprechen“ beinhaltet das vollständige oder partielle Abklingen infektionsbedingter Anzeichen und Symptome und körperlicher Befunde (erfolgreiches klinisches Ansprechen). [...]</p> <p>Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet. Die Validität des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ in der dargelegten Operationalisierung wird hingegen als unklar bewertet. Es bestehen Unklarheiten bezüglich der Erhebung und Dokumentation der Symptome und Befunde sowie der Zuschreibung als „infektionsbedingt“. Es ist nicht ersichtlich, welche körperlichen Befunde und medizinischen und chirurgischen Eingriffe in den Endpunkt einfließen sollten. Ferner ist die Kategorie „Erfolg“, welche</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ggf. Änderung des Textes.	<p>auch das partielle Abklingen zumindest einiger infektionsbedingter Symptome und körperlicher Befunde beinhaltete („teilweiser Erfolg“), nicht eindeutig von der Kategorie „Versagen“, welche auch „geringe“ Veränderungen beinhaltete, abgrenzbar. Eine Differenzierung zwischen dem Abklingen einiger (teilweiser Erfolg) und aller infektionsbedingter Anzeichen und Symptome (vollständiger Erfolg) erfolgte in der eingereichten Auswertung nicht. Die Aussagekraft der Erhebung wirft auch in Hinblick auf die hohen Raten weiterer antimykotischer Therapien im Studienverlauf (IA: 7 (58,3%), mögliche Pilzerkrankung: 10 (62,5%)) Fragen auf.</p> <p>Da die Morbiditätsendpunkte nur bis zum EOT erhoben wurden, ist bei der Auswertung zudem eine erhebliche Varianz in der tatsächlichen Behandlungsdauer (2 bis 99 Tage) und damit zum Beobachtungszeitpunkt zu berücksichtigen.</p> <p>Aufgrund erheblicher Unklarheiten in der Validität sind die Daten des Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ insgesamt nicht bewertbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Zeile 18	<p>2.3.2 Morbidität:</p> <p>Radiologisches Ansprechen: “ Die Art und die Häufigkeit der eingesetzten bildgebenden Verfahren wird in der Studie 9766-CL-0107 nicht beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden.”</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der Strahlenbelastung und der behördlichen Prüfung derselben im Rahmen der Zulassung von klinischen Studien und wechselnder klinischer Erfordernisse sind engmaschige und zeitlich fixierte radiologische Bildgebungen nicht möglich und sinnhaft. Dies ist der Grund, dass ihre Indikation vom Studienarzt gestellt und vertreten werden muss, und die Beurteilung der existierenden Daten durch ein unabhängiges AC erfolgt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Berücksichtigung.</p>	<p>Eine radiologische Heilung ist für die Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar und damit nicht per se patientenrelevant. Zudem bestehen Unklarheiten in der Erhebung. Die Art und die Häufigkeit der eingesetzten bildgebenden Verfahren wird in der Studie 9766-CL-0107 nicht beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden. Der Endpunkt „Radiologisches Ansprechen“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 30, Zeile 5	<p>3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation:</p> <p>“Die gleichzeitige Behandlung mit anderen systemischen Antimykotika war unter der Behandlung mit Isavuconazol laut Studienprotokoll nicht erlaubt (siehe Tabelle 5). Dennoch erhielt eine hohe Anzahl der teilnehmenden Patientinnen und Patienten eine weitere systemische antimykotische Therapie während der Studiendauer, inklusive der Follow-up-Phase nach Beendigung der Studien Behandlung (siehe Tabelle 9). Der pU führt aus, dass lediglich 2 Patientinnen und Patienten ein weiteres systemisches Antimykotikum parallel zur Behandlung mit Isavuconazol erhielten und das für jeweils 2 Tage. 10 Personen beendeten oder begannen eine andere systemische antifungale Therapie am Tag der Initiierung bzw. Beendigung der Therapie mit Isavuconazol.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entstammten Hochrisikopopulationen mit überwiegend Indikation für einen systemische antimykotische Prophylaxe (9) – es ist daher nicht verwunderlich, dass 10 Patienten eine systemische antimykotische Vortherapie hatten. Gleiches trifft für die follow-up Phase zu. Dass 2 Patienten ein systemisches Antimykotikum parallel zur Behandlung mit Isavuconazol für jeweils 2 Tage erhielten, halte ich für akzeptabel</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und im klinischen Kontext nachvollziehbar und im Gesamtkontext nicht für eine störende Einflussgröße.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Berücksichtigung.</p>	
S.46, Zeile 31	<p>4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol:</p> <p>“ Ein Drittel der IA-Gruppe war kaukasischer Herkunft, ein Drittel stammte aus Asien, bei einem Drittel war die Abstammung unbekannt oder eine nicht weiter benannte „andere“, die rekrutierenden Studienzentren lagen in Europa und in den USA. Eine eindeutige Schlussfolgerung zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für die Indikation „IA“ lässt sich aufgrund des vergleichsweise geringen Anteils an kaukasischen Patientinnen und Patienten nicht treffen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Stellenwert der ethnischen Abstammung für die Interpretation dieser Phase II Studie ist sehr fragwürdig. Auch können wir nicht davon ausgehen, dass die betroffene Patientenpopulation in Deutschland überwiegend kaukasisch ist.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Ggf. Modifizierung des Textes.	
Seite 47, Zeile 42	<p>4.3 Mortalität:</p> <p>“ Der Effekt von Isavuconazol auf die Gesamtmortalität im Anwendungsgebiet kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.“</p> <p>Anmerkung</p> <p>Ich stimme dieser Aussage vollständig zu, wobei festzuhalten ist, dass kein Signal für ein Abweichen der Mortalitätsrate zu der Zulassungsstudie bei Erwachsenen (5) zu erkennen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bis zum Tag 42. Bis Tag 42 sind zwei Personen verstorben, davon eine Person mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und eine Person mit möglicher invasiver Pilzerkrankung.</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 48, Zeile 33	<p>4.6 Sicherheit:</p> <p>“Vor dem Hintergrund eines fehlenden Vergleichs ist eine abschließende Bewertung der Sicherheit von Isavuconazol nicht möglich.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ich stimme dieser Aussage vollständig zu, wobei festzuhalten ist, dass in der Gesamtpopulation von 31 Patienten eine Rate von < 10% UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, kein Signal für ein Abweichen von den Daten der Zulassungsstudie bei Erwachsenen (5) erkennen lässt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 60 Tage nach EOT erfasst. Die Operationalisierung wird als valide angesehen. Aus den Daten lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>
Seite 6, Tabelle 1	<p>Nutzenbewertung Mukormykose</p> <p>2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung:</p> <p>“Die Diagnose des eingeschlossenen Patienten in der Studie entspricht nicht dem AWG, da eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation angewandt wurde.</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Diese Anmerkung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 bis < 18 Jahr mit Mukormykose (siehe zusammenfassende Dokumentation zu dem Verfahren 2024-10-01-D-1093)</p>

Stellungnehmer: Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der Komplexität des Verlaufes der Mukormykose, der Tatsache, dass sie eigentlich nur bei Patienten mit Grunderkrankungen auftritt und der sich in der Regel über Monate hinziehenden Therapie ist die Beurteilung, ob eine Therapie mit Amphotericin B angemessen ist oder nicht ein dynamischer Prozess. Der Umstand, dass ein mit Isavuconazol behandelter Patient irgendwann im Verlauf auf Amphotericin B umgesetzt wurde, bedeutet nicht, dass die Therapie nicht entsprechend dem AWG begonnen wurde und dass dieser Therapieabschnitt nicht beurteilt werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen des Ausschlussgrundes</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). January 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (accessed Jan 20, 2025).
2. European Community. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of medicinal products for paediatric use, amended by Regulation (EC) No 1902/2006. Dec 27, 2006. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:EN:PDF> (accessed Jan 20, 2025).
3. Segers H, Deville JG, Muller WJ, Manzanares A, Desai A, Neely M et al.. Safety, outcomes, and pharmacokinetics of isavuconazole as a treatment for invasive fungal diseases in pediatric patients: a non-comparative phase 2 trial. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Dec 5;68(12):e0048424. doi: 10.1128/aac.00484-24. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39540734
4. Cresemba® (Isavuconazole). Summary of Product Characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_en.pdf (accessed Jan 20, 2025)
5. 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. 2016 Feb 20;387(10020):760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26684607.
6. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1289-97. doi: 10.1086/514341. Epub 2007 Apr 9. PMID: 17443465.
7. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, et al.; VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):828-837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26969258.
8. Vfend® (Voriconazole). Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vfend-epar-product-information_en.pdf (accessed Jan 20, 2025)
9. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 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 Jun;22(6):e254-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33811813
10. Lewis R., Brüggemann R, Padoin C, Maertens J, Marchetti O, Groll A et al. et al. Triazole antifungal therapeutic drug monitoring. European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-6. https://www.ecil-leukaemia.com/images/resources/2015/5_ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf (accessed Jan 20, 2025)
11. Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE

- trial of patients with invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):761-767. doi: 10.1093/jac/dky463. PMID: 30476108.
12. Pieper S, Kolve H, Gumbinger HG, Goletz G, Würthwein G, Groll AH. Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov;67(11):2717-24. doi: 10.1093/jac/dks258. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22796890.
 13. Gastine S, Lehrnbecher T, Müller 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 Dec 21;62(1):e01194-17. doi: 10.1128/AAC.01194-17. PMID: 29038273;
 14. Zane NR, Thakker DR. A physiologically based pharmacokinetic model for voriconazole disposition predicts intestinal first-pass metabolism in children. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Dec;53(12):1171-82. doi: 10.1007/s40262-014-0181-y. PMID: 25245942.
 15. Groll AH, Townsend R, Desai A, Azie N, Jones M, Engelhardt M et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis.* 2017 Oct;19(5). doi: 10.1111/tid.12751. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28722255.
 16. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017 Jan;6(1):76-85. doi: 10.1002/cpdd.284. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27273343
 17. AmBisome (Liposomal Amphotericin B) Summary of Product Characteristics. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/other/ambisome/ambisome_pi.pdf (accessed Jan 20, 2025)
 18. Kolve H, Ahlke E, Fegeler W, Ritter J, Jürgens H, Groll AH. Safety, tolerance and outcome of treatment with liposomal amphotericin B in paediatric patients with cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Aug;64(2):383-7. doi: 10.1093/jac/dkp196. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19491205.
 19. Serris A, Rautemaa-Richardson R, Laranjinha JD, Candoni A, Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A et al.; ESCAI Study Group. European Study of Cerebral Aspergillosis treated with Isavuconazole (ESCAI): A study by the ESCMID Fungal Infection Study Group. *Clin Infect Dis.* 2024 Oct 15;79(4):936-943. doi: 10.1093/cid/ciae371. PMID: 39076104
 20. Arrieta AC, Neely M, Day JC, Rheingold SR, Sue PK, Muller WJ et al. Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Jul 16;65(8):e0029021. doi: 10.1128/AAC.00290-21. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34031051; PMCID: PMC8284446.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Isavuconazol

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2025
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Herr Kürschner

Frau Kauffmann

Herr Dr. Urban

Herr Dr. Bellmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, UKM (UKM)**:

Herr Prof. Dr. Groll

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, UCT Frankfurt (UCT)**:

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA; es ist Montag und somit Anhörungstag. Wir beginnen mit Isavuconazol: zwei neue Anwendungsgebiete eines Orphan Drugs. Die Basis ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Januar dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen, also von Pfizer Pharma GmbH, zum anderen von Herrn Professor Dr. Groll vom Universitätsklinikum Münster und von Herrn Professor Dr. Lehnbecher vom Universitätsklinikum Frankfurt, zudem eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Pfizer Pharma GmbH, sind Herr Kürschner, Frau Kauffmann, Herr Dr. Urban und Herr Dr. Bellmann zugeschaltet. Anwesend sind weiter Herr Professor Dr. Groll von Münster und Herr Professor Dr. Lehnbecher aus Frankfurt. Außerdem ist Herr Dr. Rasch vom vfa zugeschaltet. – Ist sonst noch jemand da, der in den Weiten des Orbits verschollen ist und nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Pfizer, die Möglichkeit, einzuführen. Anschließend würden wir in unserer Frage- und Antwortrunde zu beiden Anwendungsgebieten Fragen stellen, also zu AWG A und B. – Bitte, Herr Kürschner, Sie haben das Wort.

Herr Kürschner (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, zunächst einmal stelle ich kurz meine Kollegen vor, die heute mit mir anwesend sind: Herr Dr. Nico Urban leitet als Medical Director das zuständige Medizin-Team. – Herr Dr. Christian Bellmann ist Senior Medical Affairs Scientific Advisor und für medizinische Themen verantwortlich. – Frau Stephanie Kauffmann ist Manager Health Technology Assessment und in meinem Team verantwortlich für Isavuconazol. – Mein Name ist Niclas Kürschner. Ich leite bei Pfizer eines der Teams, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, sehr geehrter Herr Vorsitzender, werden Herr Bellmann und ich uns die einführenden Worte aufteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Kürschner (Pfizer): Danke. – Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene, schwer diagnostizierbare Infektionen, gekennzeichnet durch eine schnelle Progredienz sowie eine hohe Mortalitätsrate. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind gerade für pädiatrische Patientinnen und Patienten limitiert. Es besteht somit ein sehr hoher medizinischer Bedarf an sicheren, wirksamen und speziell für pädiatrische Patientinnen und Patienten zugelassenen Wirkstoffen.

Isavuconazol wurde im Oktober 2015 durch die Europäische Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit invasiver Aspergillose und Mukormykose zugelassen. Der G-BA kam im Rahmen seines Beschlusses vom 4. Mai 2016 zu dem Ergebnis, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung ist die Zulassungserweiterung von Isavuconazol für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit invasiver Aspergillose und Mukormykose. Isavuconazol ist seit fast zehn Jahren in der klinischen Versorgung als

sicheres und wirksames Arzneimittel etabliert. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung wird dies durch eine gute Evidenzlage in beiden Anwendungsgebieten untermauert. Mit Blick auf die laufende Nutzenbewertung ist es wichtig zu betonen, dass die Phase-II-Zulassungsstudie mit 31 pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine bedeutende Anzahl an Studienteilnehmern rekrutiert hat. Diese befinden sich im zugelassenen Anwendungsgebiet von Isavuconazol und sollten daher Gegenstand der Bewertung sein. Auf Basis dieser Evidenz sehen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Isavuconazol. – Ich danke Ihnen vielmals und übergebe an meinen Kollegen Herrn Bellmann.

Herr Dr. Bellmann (Pfizer): Vielen Dank, Herr Kürschner. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank, dass wir hier und heute die Möglichkeit haben, im Rahmen der Nutzenbewertung zu Isavuconazol Stellung zu nehmen.

Ganz kurz noch mal zum Rahmen: Invasive Schimmelpilzinfektionen werden zumeist durch Erreger der Gattung *Aspergillus* – bei den entsprechenden Infektionen spricht man dann von der invasiven Aspergillose – sowie durch Vertreter der Ordnung *Mucorales* – man spricht dann von der Mukormykose – ausgelöst. Es handelt sich zwar um seltene, aber zumeist sehr, sehr schwere Infektionen, die sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten können, um die es ja heute vorrangig geht.

Zumeist sind Menschen betroffen, die auf Basis von Leukämien oder anderen Blutkrebserkrankungen schwer krank sind und unter einer stark herabgesetzten Immunabwehr leiden. Wichtige Risikofaktoren sind außerdem die allogene Stammzelltransplantation, die langanhaltende und stark ausgeprägte Neutropenie sowie die Langzeiteinnahme von Kortikosteroiden in der Hochdosis. Bei durch *Mucorales* ausgelösten Infektionen kommt noch der schlecht eingestellte Diabetes mellitus als Risikofaktor hinzu. Darüber hinaus stellen aber auch die Transplantation solider Organe, schwere Verläufe respiratorischer Virusinfektionen und insbesondere im pädiatrischen Patientenkontext auch angeborene Immundefekte wichtige Risikofaktoren dar. Alles in allem kann man also sagen: Es ist ein sehr vulnerables und geschwächtes Patientenkontext, das wir hier vor uns haben.

Aufgrund ihrer Seltenheit und der begrenzten Zahl an Therapieoptionen ist das Bewusstsein der Ärzteschaft für diese Infektionen insgesamt noch immer sehr, sehr gering. Unbehandelt versterben nahezu alle Patientinnen und Patienten mit invasiver Aspergillose und Mukormykose, und auch unter adäquater Behandlung und außerhalb des Studiensettings beträgt die Todesrate immer noch bis zu 50 Prozent.

Aufgrund dieser hohen Mortalität und der zum Teil sehr schnellen Progression dieser Infektionen kommt einer rechtzeitigen und adäquaten Behandlung besondere Bedeutung zu. Diese wird allerdings dadurch erschwert, dass es bislang kein einziges anerkanntes Testverfahren gibt, mit dem eine klare Diagnose derartiger Infektionen gestellt werden kann. Die Diagnostik basiert immer auf einem kombinatorischen Ansatz unter Berücksichtigung klinischer Zeichen und Symptome, aus bildgebenden Verfahren, kulturbasierten oder nicht kulturbasierten mikrobiologischen Verfahren sowie Biomarker-Tests. Zunehmend gewinnen auch molekulare und proteomische Techniken an Bedeutung, sind aber bislang noch nicht breit im Klinikalltag zu finden.

Darüber hinaus bleibt es eine Herausforderung, echte Infektionen von Probenverunreinigungen und nicht krankheitsrelevanten Besiedlungen abzugrenzen, da sich die Pilze und deren Sporen überall in unserer täglichen Umwelt befinden. Wir dürfen in diesem Zusammenhang nicht vergessen, dass wir hier Organismen vor uns haben, deren biologische Rolle es ist, totes organisches Material abzubauen.

Weiterhin sind invasive Infektionen mit *Aspergillus* und/oder *Mucorales* – denn auch Ko-infektionen sind denkbar – vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden diagnostischen Techniken nur sehr schwer voneinander abgrenzbar. Behandelt werden muss oft schon, wie es auch bei Isavuconazol von der Zulassung abgedeckt ist, ohne genaue Kenntnis des

auslösenden Keimes im Rahmen einer diagnostikgesteuerten sogenannten präemptiven Therapie, um keine wertvolle Zeit zu verlieren.

Diese schwierige Gemengelage – ich nenne sie noch einmal – aus hoher Mortalität und Krankheitslast für die Patienten und Patientinnen sowie der schnellen Progression und der sehr schwierigen Diagnostik, die sich zusammen sehr stark negativ auf Behandlungserfolge auswirken, bildet die Grundlage für die Einstufung der invasiven Aspergillose und der Mukormykose durch die Weltgesundheitsorganisation in die Kategorie „Infektionen von kritischer und hoher Priorität“.

Mit dem Isavuconazol existiert für Erwachsene bereits seit 2015 eine Therapieoption, die bei beiden Infektionen wirksam und auch zugelassen ist, und diese Zulassung wurde durch die EMA am 22. August des letzten Jahres um das pädiatrische Patientenklientel ab einem Alter von einem Jahr ergänzt. Die von der Zulassung abgedeckte Aktivität gegen beide Erreger bzw. Erregergruppen ist für die frühe Therapie dieser schnell progredienten, mit sehr hoher Mortalität assoziierten, schwierig zu diagnostizierenden und voneinander abzugrenzenden Infektionen von besonderer Wichtigkeit. Derartiges hat es bis dahin bei der Therapie invasiver Schimmelpilzinfektionen im Rahmen der Azol-Therapie nicht gegeben.

Darüber hinaus ist die Substanz in oraler und intravenöser Form verfügbar und in jeglichen Stadien der Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz anwendbar. Und hier bestehen zwei relevante Vorteile, die im Vergleich zur Mucorales-Therapie mit dem Polyen Amphotericin B einen entscheidenden Vorteil bieten. Auch das Amphotericin B in seiner liposomalen Form ist breit anwendbar, wird aber in den Leitlinien bezüglich der Aspergillose nur mit nachgeordnetem Empfehlungsgrad gegenüber den Azolen gelistet. Die derzeit relevante Leitlinie der European Conference on Infections in Leukaemia, die ECIL-8-Leitlinie, hat Isavuconazol aufgrund dieser positiven Eigenschaften bereits vor der Zulassung im Jahr 2020 in die Therapie invasiver Aspergillosen und Mukormykosen im pädiatrischen Setting aufgenommen. Hierin spiegelt sich die dringend notwendige Verfügbarkeit einer weiteren und optimierten Therapieoption in diesen Indikationen wider.

Gegenüber dem bei invasiven Aspergillus-Infektionen bisher zumeist angewendeten Voriconazol hat das Isavuconazol in der Phase-III-Zulassungsstudie für die Erwachsenenindikation und inzwischen in zahlreichen Real-World-Erhebungen eine deutlich bessere Verträglichkeit bezüglich der Nebenwirkungen wie zum Beispiel der Hepatotoxizität und auch der Medikamenteninteraktion gezeigt, beides wichtige Eigenschaften einer Substanz, die für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen bestimmt ist, die kritisch krank und vielfach koinfiziert sind. Mit besonderem Blick auf das heute diskutierte Patientenklientel besitzt Isavuconazol auch einige weitere relevante Charakteristika, zum Beispiel die täglich nur einmal notwendige Anwendung in der Erhaltungsdosis sowie die Unabhängigkeit von der Nahrungsmittelaufnahme.

Es lässt sich also schlussfolgern, dass Isavuconazol eine lang erwartete und sehr gut wirksame und verträgliche Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose darstellt, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

Schwere Infektionen durch Aspergillus-Spezies und Mucorales stellen eine immer noch unterschätzte Todesursache bei schwer immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen dar. Durch die hohe Mortalität, die schnelle Progression und die herausfordernde Diagnostik wird die Initiierung einer raschen und adäquaten Therapie häufig verzögert, und hier kann Isavuconazol aus Sicht der Behandler und im Sinne der jungen Patientinnen und Patienten mit seinem breiten Wirkspektrum, seiner guten Verträglichkeit sowie seiner einfachen Anwendbarkeit zusätzlichen Handlungsspielraum schaffen. – So viel zunächst von meiner Seite. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Bellmann und Herr Kürschner. – Meine ersten beiden Fragen gehen an die beiden Kliniker, an Herrn Professor Groll und Herrn Professor Lehrnbecher.

Herr Dr. Bellmann hat gerade schon die Probleme der Diagnostik angesprochen und auch darauf hingewiesen, dass man teilweise wegen der Schwierigkeiten hier schon mit präemptiven Therapieansätzen beginnt. Deshalb noch einmal konkret an Sie die Frage: Wie wird die Diagnose einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose gestellt? Ist das so, wie es Herr Dr. Bellmann gesagt hat?

Die zweite Frage. Auf der einen Seite darf gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet Isavuconazol bei Patientinnen und Patienten mit Mukormykose nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist; das hat Herr Bellmann auch schon erwähnt. Auf der anderen Seite hat er auf die Aussagen in den Leitlinien hingewiesen. Was müssen wir uns darunter vorstellen? Bei welchen Patientinnen und Patienten ist eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen, wie wird das im klinischen Setting definiert?

Das wären die beiden Fragen, die ich eingangs habe. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Groll oder Herr Lehrnbecher. – Bitte, Herr Professor Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Ich kann einmal zu der Diagnosestellung bei invasiver Aspergillose Stellung nehmen. Letztendlich gibt es hierzu durch die internationalen Fachgesellschaften etablierte diagnostische Kriterien, die drei Bereiche ansprechen, erstens die klinische Prädisposition, also eine Grunderkrankung wie eine Leukämie oder eine Knochenmarktransplantation, zweitens entsprechende radiologische oder klinische Befunde des Patienten, also zum Beispiel atemabhängiger Thoraxschmerz, Fieber, Neutropenie, und drittens verbunden damit auffällige Befunde in der Bildgebung. Dann würde man hier zum Beispiel ein CT des Thorax machen, das einem einen Befund geben kann, der mit einer solchen Fadenpilzinfektion vereinbar ist.

Aber für den letztendlichen Beweis, also für eine nachgewiesene Aspergillose, braucht man immer auch ein mikrobiologisches Kriterium, und dieses mikrobiologische Kriterium zu erlangen ist schwierig. Man kann zum Beispiel bei einer pulmonalen Aspergillose versuchen, mit einer Bronchoskopie hier Material zu gewinnen und das mikrobiologisch aufzuarbeiten. Solch eine Bronchoskopie ist bei Kindern nicht immer möglich durchzuführen: Zum Teil braucht man hierbei eben auch eine Anästhesiebegleitung, zum Teil sind die Patienten so kritisch krank, dass man sie nicht durchführen kann. Es gibt dann im Weiteren noch Biomarker, also Produkte des Erregers, die man im Blut nachweisen kann und die einem auch Hinweise dafür geben, dass die Diagnose vorliegt.

Natürlich benötigt diese ganze Diagnostik auch Zeit. Man kann sich vorstellen, dass man sie nicht innerhalb der nächsten sechs Stunden abgewickelt hat, sondern vielleicht in einem Zeitraum von zwei, drei oder vier Tagen. Insofern ist es wichtig, aufgrund der ungünstigen Prognose dieser Erkrankung eine frühzeitige Therapie zu beginnen, und diese Therapie sollte dann natürlich auch ein möglichst breites Spektrum an Fadenpilzen einschließen. Hier hat das Isavuconazol Vorteile gegenüber dem Voriconazol, weil es eben auch gegenüber den Erregern der Mukormykose aktiv ist, einer Diagnose, die angesichts der Klinik, der Prädisposition der Patienten und der radiologischen Befunde eben immer auch eine Differenzialdiagnose ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Groll. – Dann vielleicht Herr Professor Lehrnbecher zu der Frage: Was bedeutet „Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen“, also diese Formulierung, die sich auf die Mukormykose bezieht?

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Ja, das mache ich gerne. – Amphotericin B ist sicherlich ein Medikament, das wir relativ breit und auch gerne anwenden, weil es einfach ein sehr breites Wirkspektrum hat. Ein Problem mit dem Amphotericin B, das wir im Allgemeinen aufgrund der besseren Nierenverträglichkeit jetzt nur noch als liposomales Amphotericin B geben, ist

aber genau dieser Punkt, dass die Patienten darauf unterschiedlich ansprechen; das kann man nicht vorhersagen: Bei manchen entwickelt sich relativ schnell Nephrotoxizität – das ist nicht nur in dem Kreatinin-Anstieg zu sehen –, sodass wir eigentlich im Kindesalter eher weniger Probleme haben. Wir haben vor allem ein Problem mit dem Kaliumverlust, den man dann oral oder auch mit einem Bypass einfach schlecht ausgleichen kann. Es ist ein großes Problem, dass von denjenigen Kindern, die längerfristig liposomales Amphotericin B bekommen, die meisten oder doch ein sehr hoher Prozentsatz diese Schwierigkeiten entwickeln.

Ein anderes Problem mit dem liposomalen Amphotericin B ist das, was wir auch in der Klinik leider immer wieder sehen, nämlich dass wir eine ganze Reihe Kinder haben – das sind etwa 5 bis 10 Prozent –, die doch mal allergisch auf das Amphotericin B beziehungsweise das liposomale Amphotericin B reagieren, sodass wir da die Medikation auf ein Alternativpräparat umstellen müssen, was dann meistens doch die Azole sind.

Und vielleicht als Letztes: Das Amphotericin B kann, wie Herr Bellmann schon sagte, nur intravenös verabreicht werden, wenn die Kinder dann doch stabilisiert sind, und sie brauchen aufgrund dieser Pilzinfektion doch lange ein Pilzpräparat – das sind einfach Infektionen, die man wirklich längerfristig behandeln muss –, sodass dann gerne auch oral behandelt werden muss. Entweder müssen wir die Kinder wirklich täglich einbestellen oder da irgendwie so ein Homecare-Setting implementieren, das immer relativ schwierig zu machen ist, sodass man diese Kinder auch weiterhin i. v. behandeln kann. Dafür ist dann ein oral verfügbares Medikament von unserer Seite aus sehr wünschenswert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lehrnbecher. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen der Bänke, der Patientenvertretung? – Frau Ludwig vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe zuerst eine Nachfrage, die noch mal so ein bisschen auch in die Richtung Ihrer ersten Frage geht, Herr Hecken, und zwar wäre noch mal die Frage an die Kliniker: Würde man in jedem Fall eine Therapie bei einer möglichen invasiven Mykose ansetzen? Ist das also eine ganz klare, eindeutige Therapieindikation?

Die Voraussetzungen für die Einstufung als eine invasive Mykose wurden eben schon einmal genannt. Aber würden Sie dann auf jeden Fall sagen, ist es notwendig, auch bei einer möglichen invasiven Mykose zu therapieren?

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Andreas, darf ich kurz darauf antworten, oder möchtest du antworten?

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Du kannst gerne antworten.

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Das ist eine sehr gute Frage, die Sie da stellen. Wie Herr Groll schon sagte, kommt bei der Pilzinfektion die Diagnose oft relativ spät. Das liegt natürlich zum einen an den Verzögerungen, dass wir nicht sofort ein CT in Narkose bekommen; aber es liegt auch daran, dass sich sozusagen ein Pilzinfiltrat in der Lunge erst ausbilden muss.

Das heißt umgekehrt: Weil wir möglichst frühzeitig behandeln wollen und müssen, gibt es verschiedene Ansätze. Das ist einmal die angesprochene präemptive Therapie. Das heißt, die Patienten sind neutropen, also haben keine Granulozyten, sind abwehrgeschwächt und entwickeln Fieber, das auch auf breite antibiotische Therapien nicht anspricht. Da haben wir im Prinzip zwei Möglichkeiten, und das ist wirklich weltweit durch diese internationalen Fachgesellschaften sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern etabliertes Vorgehen.

Zum einen kann man sagen: Wir machen jetzt eine Diagnostik mit den von Herrn Groll schon genannten Biomarkern – vor allem in der Erwachsenenmedizin wird das relativ schnell gemacht –, also eine bronchoalveoläre Lavage, und ein CT. Wenn diese beiden unauffällig sind, dann wartet man noch zu.

Zum anderen wollen wir im Kindesalter gerne die Strahlen sparen, sind also mit dem CT zurückhaltender und gehen mehr in die Strategie der empirischen Therapie. Das heißt, der

Patient ist schwer abwehrgeschwächt, der Patient fiebert, und dieses Fieber spricht nicht auf die Breitbandantibiotika an. Dann wird bei dieser Konstellation nach etwa drei bis fünf Tagen diese empirische Therapie gestartet, also eigentlich schon auf Verdacht: Obwohl wir keinen Nachweis einer Pilzinfektion haben, würden wir eine empirische antimykotische Therapie geben. Man kann das von zwei Seiten sehen und entweder sagen, das sind diese Patienten mit absolutem Höchstisiko, oder man kann sagen, ich habe schon eine Pilzinfektion, die aber noch so klein und so in den Anfängen ist, dass ich diese nicht mit den herkömmlichen Methoden nachweisen kann. Das ist die klinische Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen, Herr Professor Groll?

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Keine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann zurück zu Frau Ludwig: Frau Ludwig, weitere Frage?

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank, die Frage ist beantwortet. – Ich habe auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde jetzt mehrmals der Vergleich zu oder die Vorteile gegenüber Voriconazol angeführt. Nun hatten Sie bei Erwachsenen eine vergleichende Studie durchgeführt, wohingegen wir bei Kindern jetzt nur Daten aus einer einarmigen Studie haben. Warum konnten Sie da keine vergleichende Studie durchführen? Voriconazol ist auch bei Kindern zumindest ab zwei Jahren schon lange zugelassen, und es liegt auch eine kindgerechte Darreichungsform vor. Das wäre natürlich auch schön gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das geht zunächst an den pU. Dann hat sich aber Herr Professor Groll auch noch dazu gemeldet. – Wer möchte vom pU? – Jawohl, Herr Bellmann.

Herr Dr. Bellmann (Pfizer): Ja, es ist so, dass die Menge an Patienten, die im pädiatrischen Kollektiv auftauchen, sehr, sehr begrenzt ist. Insgesamt haben wir ja eine seltene Erkrankung oder seltene Infektionen vor uns, und das gilt noch mal mehr für die Kinderindikationen. Vor diesem Hintergrund hat man sich in Absprache mit den Zulassungsbehörden entschieden, dass die Daten der Erwachsenenstudien auf die Kinderpopulation übertragbar sind, weil das alles von der Pathophysiologie her relativ ähnlich ist, weil der Pilz im Prinzip nicht differenziert, ob er im kindlichen oder im erwachsenen Organismus wächst. Wie gesagt, das ist mit den Zulassungsbehörden so abgestimmt gewesen und im Rahmen des PIP, des Paediatric investigation plan, auch so gefordert.

Zudem besteht die Anforderung, der mit der Durchführung der Phase-I-Studie und der Phase-II-Studie dann auch Genüge getan wurde, zusätzliche Daten zur Safety und zur Pharmakokinetik zu sammeln. Im Prinzip muss man das auch vor dem Hintergrund der Zeitersparnis sehen, um Therapieoptionen zu bekommen, wie wir es an der Aufnahme der heute in Rede stehenden Substanz in die ECIL-8-Leitlinien schon vor Zulassung gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Herr Bellmann hat das eigentlich schon sehr einfach und sehr schön erklärt. Letztendlich richtet sich das auch nach den Konzepten der pädiatrischen Substanzzulassung in der antimikrobiellen Therapie. Hier ist es in der Regel so, dass es erstens darum geht, ob vielleicht aufgrund des Wachstums im Kindesalter irgendwelche Probleme mit einer Substanz auftauchen können. Dafür sind präklinische Untersuchungen notwendig. Die zweite Frage betrifft die Dosisfindung für Kinder und die Gewinnung eines gewissen limitierten Datensatzes an Sicherheitsdaten und bestätigenden Pharmakokinetikdaten. Für die Beurteilung der Wirksamkeit und der grundsätzlichen Verträglichkeit werden die randomisierten Erwachsenenstudien herangezogen. Das ist der einzige Weg, wie diese Substanzen auch für Kinder zugelassen werden können.

Ich hatte es in meiner schriftlichen Stellungnahme auch geäußert: Für diese Phase-II-Studie waren insgesamt 30 Zentren in den USA und 17 Zentren in Europa eröffnet. Sie alle müssen den dafür erforderlichen Prozess durchlaufen; das bedeutet riesige Kosten. Letztendlich haben 10 Zentren Patienten eingeschlossen, 31 Patienten insgesamt. Das ist einfach ein

Beispiel – das ist auch bei anderen Substanzen so gewesen –, wie kompliziert, wie aufwendig, wie teuer und mit welchem Einsatz man arbeiten muss, um letztendlich solch eine Studie mit 31 Patienten zu komplettieren. Das ist einfach eine andere Situation als in der Erwachsenenwelt, und die Zulassungsbehörden haben mit ihren Konzepten darauf vor 20 Jahren entsprechend reagiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat Herr Professor Lehrnbecher noch die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Ich möchte nur als Ergänzung, weil das alles wirklich sehr schön dargestellt war, dem noch etwas hinzufügen, was ich gerade hinsichtlich dieser empirischen Therapie gesagt habe, nämlich dass wir nicht so lange warten können, bis wir die gesamte Diagnostik bei den Kindern haben. Dadurch können wir weniger Patienten in diese Studien einschließen, denn viele dieser Studien verlangen eigentlich, dass der Patient maximal einige Tage vorbehandelt wird, bevor er in die Studie geht, bevor er mit einer invasiven Aspergillose zum Beispiel diagnostiziert wird. Aber bei uns sind es ja doch die Kinder, die meinerwegen ein, zwei Wochen zunächst empirisch behandelt werden, bevor wir dann den Durchbruch oder die Infektion wirklich diagnostizieren können. Dadurch können wir mit unseren Strategien, die wir an der Hand haben, eigentlich wenig Kinder in solche Studien einschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt zunächst Frau Reuter von der KBV.

Frau Reuter: Ich habe auch noch eine Nachfrage zu der eingangs von Herrn Professor Hecken gestellten Frage, und zwar zu der Mukormykose. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Habe ich es richtig verstanden, dass sich die Beurteilung der Angemessenheit von Amphotericin B quasi im Verlauf der antimykotischen Therapie auch ändern kann? Konkret geht es um den Patienten mit Mukormykose aus der Nutzenbewertung, der ja eine Folgetherapie mit Amphotericin B bekommen hat, darum, ob zu Therapiebeginn mit Isavuconazol trotzdem eine Nichtangemessenheit von Amphotericin B vorgelegen haben kann. Mich würde interessieren, wie Ihre Einschätzung dazu ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den beiden Klinikern möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Ich kann gerne antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Herr Lehrnbecher hat es ja schon gesagt: Diese Infektionen sind langwierig – die Therapiedauer ist Monate, manchmal auch Jahre, also mehr als ein Jahr, manchmal auch zwei Jahre –, und es ist klar, dass in einer so langen Behandlungsphase auch ein Therapiewechsel passiert, aus verschiedenen Gründen, weil Medikamente eben auch unverträglich sein können.

Das Beispiel war ja für das liposomale Amphotericin B, dass die Patienten eben über die Dauer der Anwendung eine Niereninsuffizienz entwickeln. Dieser Kaliumverlust ist sehr unangenehm, weil die Kaliumsubstitution auch gefährlich ist. Es gibt immer wieder Fallberichte, dass Patienten eben durch eine Kaliuminfusion in auch lebensbedrohliche Situationen gekommen sind. Insofern ist das eine Situation, die Herr Lehrnbecher ebenfalls angesprochen hat.

Das andere ist die orale Umsetzung, die dann wichtig ist, sodass man den Patienten im Sinne des Antimicrobial Stewardship deeskalieren kann, ihn oralisieren kann, den Behandlungsaufwand reduzieren kann. Und dass dieser eine Patient mit der Mukormykose, der eingeschlossen war, irgendwann aus der Studie herausgenommen wurde und dann

weiterbehandelt werden musste, lag darin begründet, dass einfach die Ausbehandlung nicht beendet war, dass aber der Zeitraum, während dessen der Patient in der Studie bleiben konnte, auf etwas über 80 Tage limitiert war. Ja, das ist die Erklärung dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reuter, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Keuntje, auch KBV.

Frau Keuntje: Ich habe an die Kliniker eine Frage zur ethnischen Herkunft. Gibt es im Zusammenhang mit dem Therapieverlauf und dem Therapieansprechen Daten, was dies betrifft, insbesondere was Patienten mit asiatischer Herkunft betrifft? Sprechen diese Patienten anders auf die Therapie an als Patienten mit kaukasischer Herkunft, und gibt es da auch Unterschiede, was den Therapieverlauf ganz im Allgemeinen betrifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Ich kann dazu gerne etwas sagen. – Das mag so sein, was Sie da ansprechen. Beim Voriconazol ist hinsichtlich asiatischer Patienten beschrieben, dass sie das Voriconazol unterschiedlich schnell metabolisieren. Soweit ich mich erinnere, waren es bei der Studie zu Isavuconazol vor allem Weiße. Ich tue mich, wie ich ganz ehrlich sagen muss, mit diesen ethnischen Herkunft, die sich natürlich im Augenblick wegen der großen Mobilität sehr stark vermischen, immer ein bisschen schwer. Aber eigentlich gehen wir davon aus, dass dieses Patientenkontingent, das wir hier in Deutschland behandeln, genau durch diese Population, die in diese Studie gegangen ist, reflektiert wird und repräsentiert wird, sodass ich denke, dass wir zumindest hier in Deutschland das wirklich als gegeben hinnehmen können. Wie es mit asiatischen Patienten ist, das wissen wir nicht; da gebe ich Ihnen recht. Meiner Ansicht nach – ich weiß nicht, ob da jemand mehr Informationen hat – gilt das nicht so genau für das Isavuconazol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich noch Herr Professor Groll gemeldet.

Herr Prof. Dr. Groll UKM): Ich denke, die asiatische Population ist eine kleine oder sehr kleine Population in unserem Patientengut; das muss ich einfach aus meiner Erfahrung sagen, oder das ist meine Einschätzung. Und wenn ich jetzt beispielsweise einen japanischen Patienten oder so hätte, böte sich ja immer noch die Möglichkeit, ein Therapeutisches Drug-Monitoring zu machen, was man mittlerweile auch flächendeckend in Laboren bekommt, um zu überprüfen, ob dieser Patient eben einfach eine beschleunigte oder verzögerte Metabolisation hat, und sich dann eben mit der Dosis anzupassen. Aus klinischer Sicht wäre das die Lösung für dieses Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Bellmann vom pU.

Herr Dr. Bellmann (Pfizer): Vielleicht, um noch ein bisschen Hintergrund in diesen angesprochenen Unterschied zwischen dem Voriconazol und dem Isavuconazol hineinzubringen: Dazu lässt sich noch sagen, dass es genau ein Charakteristikum von Isavuconazol ist, dass es in seiner Verstoffwechslung eine relativ schmale Beteiligung von den CYP-450-Isoenzymen hat. Es ist ein moderater Inhibitor des CYP3A4/A5-Systems. Aber CYP-2C9 und CYP-2C19, die beim Voriconazol in der Metabolisierung eine starke Rolle spielen, sind hier an der Metabolisierung nicht beteiligt. Dazu gibt es publizierte Daten, allerdings von Erwachsenen, die zeigen, dass es dabei genetische Varianten gibt – für CYP-2C19 ist das gezeigt –, die verdeutlichen, dass in der asiatischen Population mehr Personen sind, die schlechtere Metabolisierungsraten haben, was zu höheren Spiegeln führt, was aber aufgrund dieser schmalen Beteiligung an diesen Isoenzymen beim Isavuconazol nach bisherigen Kenntnissen weniger eine Rolle zu spielen scheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Keuntje: Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Dossier angegeben, dass es auch eine 40-mg-Kapsel gibt; sie ist aber in der Lauer-Taxe nicht zu finden. Das ist praktisch die Therapiedosis für Kinder zwischen 16 und 32 mg. Für diese Kinder steht ja dann nur die Infusionslösung zur Verfügung. Oder gibt es diese Packung in absehbarer Zukunft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Frau Kauffmann.

Frau Kauffmann (Pfizer): Aktuell sind diese Hartkapseln tatsächlich noch nicht verfügbar. Aber wir arbeiten mit Hochdruck daran, dass sie schnellstmöglich dann eben auch den Kindern zur Verfügung gestellt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Nur ganz kurz: Es ist also geplant, sie einzuführen? Die sind bisher noch nicht eingeführt.

Frau Kauffmann (Pfizer): Ja.

Frau Dr. Kunz: Gibt es da irgendwie eine Zeitlinie, bis wann das geschehen soll?

Frau Kauffmann (Pfizer): Ich antworte jetzt mal direkt. – Genauer kann ich dazu leider nicht sagen. Aber wir sind natürlich bestrebt, die Kapseln möglichst schnell zur Verfügung zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Kunz: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Keuntje.

Frau Keuntje: Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum einen würde mich interessieren, welche Patienten sich hinter der Gruppe der Patienten mit möglicher invasiver Pilzinfektion verbergen. Wie teilen sie sich auf die invasive Aspergillose und auf die Mukormykose auf? Hatten Sie das genauer betrachtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bellmann.

Herr Dr. Bellmann (Pfizer): Das ist eine ganz spannende Nachfrage, die Sie stellen. Wir hatten schon gehört, dass die Diagnostik sehr herausfordernd ist, auch von den beiden Klinikern, und es doch zumeist einiger Tage bedarf, um dort eine genaue Diagnose zu stellen. Darum war auch eines der Einschlusskriterien bei der Studie, dass es einen Zeitraum von zehn Tagen gab, in denen durch entsprechende diagnostische Tests die Patientinnen und Patienten einer dieser Gruppen – mögliche oder nachgewiesene oder wahrscheinliche Aspergillose oder Mukormykose – zugeordnet werden konnten. Diejenigen Patienten, bei denen das nicht möglich war, weil es tatsächlich den realistischen Klinikalltag abdeckt, dass das nicht immer möglich ist, konnten auch in der Gruppe der möglichen invasiven Fadenpilzinfektion bleiben.

Aus diesem Grunde würde ich vermuten, dass sich hier auch Patienten und Patientinnen vor allem mit invasiver Aspergillose und invasiver Mukormykose verbergen, weil das einfach die beiden häufigsten Fadenpilzerreger sind, Aspergillose noch einmal in stärkerem Maße als Mucorales. Natürlich ist es nicht ausgeschlossen, dass hier auch andere Fadenpilzerreger mit dabei sind. Aber aufgrund der Häufigkeit von Aspergillus und Mucorales-Infektionen und dieser herausfordernden Diagnostik würde ich davon ausgehen, dass sich tatsächlich hierin noch weitere Patienten aus diesen beiden Gruppen verbergen.

Weiterhin muss man sagen: Das bildet relativ stark den Alltag ab, und es sind auch die Patienten – Herr Lehrnbecher hatte das ja schon angesprochen – mit einer möglichen Fadenpilzinfektion, die behandelt werden, die also letztendlich auch den Chancen und Risiken einer antimykotischen Therapie ausgesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje.

Frau Keuntje: Da habe ich noch kurz eine Anschlussfrage. Ich bin mir nicht sicher; vielleicht wurde das eingangs auch schon beantwortet, als Frau Ludwig von der GKV die Frage gestellt hat. Aber so, wie ich das verstanden habe, bildet es durchaus die Versorgungsrealität ab, dass auch nach zehn Tagen nicht ganz klar ist, ob es Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion oder eben mit einer möglichen solchen Infektion sind, die auf Basis der Kriterien für die Studie ausgewählt worden sind.

Könnten mir die Kliniker hier auch noch einmal kurz sagen, wie in der Realität die Verteilung zwischen einerseits den Patienten, bei denen die Pilzinfektion eindeutig ist, und andererseits denjenigen aussieht, bei denen es sich um eine mögliche invasive Pilzinfektion handelt? Können Sie mir bitte noch einmal darstellen, wie man dann mit den Patienten mit einer möglichen Pilzinfektion umgeht? Welche Kriterien greifen da, dass man entscheidet, nach diesen zehn Tagen weiter zu therapieren? Das ist mir noch nicht ganz klar. Es wäre nett, wenn Sie mir das noch mal beantworten könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den beiden Klinikern möchte antworten? – Herr Lehrnbecher.

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Ich kann gerne noch mal sozusagen zum Ende einer therapeutischen Intervention bei einer möglichen Pilzinfektion Stellung nehmen. Das betrifft eigentlich vor allem diejenigen Patienten, die zum Beispiel empirisch behandelt werden, die also Fieber in der starken Immunsuppression haben. Da würde man so lange behandeln, bis diese Immunsuppression zu Ende ist und die Patienten entfiebert hat. Das sind ja die Kriterien, warum man behandelt.

Wenn man also in der Bildgebung zum Beispiel Infiltrate hat und kein mykologisches Kriterium findet – wie gesagt, wir reden immer von den stark immunsupprimierten Patienten; diese drei Säulen, die Herr Groll dargestellt hat, sind ja immer die Patienten, die sozusagen diese Kriterien von der Immunität her alle aufweisen –, man von der Klinik diese Zeichen hat, aber mikrobiologisch keinen Hinweis findet, dass da wirklich eine Pilzinfektion vorliegt, dann würde man eigentlich auch so lange behandeln, bis einerseits radiologisch nachweisbar ist, dass dieses Infiltrat verschwunden ist – vielleicht sind es nur noch Restzustände; das ist auch oft schwer zu beurteilen –, und andererseits der Patient möglichst auch wieder immun oder zumindest von der steigenden Zahl an Neutrophilen her einigermaßen immunkompetent ist.

Das ist oft sehr schwierig, und man muss einfach auch wissen, dass diese Einteilung in mögliche, wahrscheinliche und sichere Pilzinfektionen für das klinische Vorgehen eigentlich eher weniger relevant ist. Sie nimmt man vor allem für die Studien vor, weil wir natürlich klare Kriterien dafür haben müssen, wen wir in die Studien hineinnehmen können und wen nicht.

Ich habe jetzt, weil Sie nach Zahlen gefragt haben, gerade noch einmal eine Publikation aufgemacht. Da gibt es natürlich auch einen Bias. Wir hatten vor zwei Jahren mal die akuten lymphatischen Leukämien ausgewertet; aber wie gesagt, das alles sind Studienkriterien: wahrscheinliche, mögliche und sichere Pilzinfektionen. Bei dieser Auswertung hatten wir etwa 240 wahrscheinliche und sichere Pilzinfektionen und etwa 140 mögliche Pilzinfektionen. Aber das ist natürlich auch wieder ein Selektions-Bias, den wir da haben, weil dabei die Kliniker schon daran gedacht haben, dass es eine Pilzinfektion sein könnte, und auch so behandelt haben, aber nicht – so muss man es sagen – nachweisen konnten, dass es wirklich eine Pilzinfektion ist. Unter diesen Patienten stecken sicherlich welche mit Pilzinfektionen und sicherlich auch solche, die keine Pilzinfektionen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje, okay oder Nachfrage?

Frau Keuntje: Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Groll, ich habe noch eine Wortmeldung von Ihnen; ich hatte Sie übersehen.

Herr Prof. Dr. Groll (UKM): Ja, noch etwas als kurze Ergänzung. Man muss auch sagen, dass sämtliche Leitlinien keine wirklichen Endpunkte einer Therapie oder der Verlaufskontrollen angeben, sondern die Empfehlungen sind immer „Behandlung bis zur Resolution der zugrunde liegenden Immundefizienz“ und „Verschwinden aller klinischen und bildgebenden Zeichen und Symptome“. Es gibt auch keine Vorgaben, wann man bildgebende Kontrollen machen soll und wie lange eine Therapiedauer ist. Für andere Pilzinfektionen wie die Blutstrominfektion durch Candida gibt es sie, nämlich „14 Tage nach der letzten positiven Blutkultur“ und „Erholung des Patienten“. Aber für die Fadenpilze ist das völlig offen gehalten, weil es einfach hierzu keine Daten gibt, und ich halte es auch für sehr schwierig, hier allgemeingültige Vorgaben zu machen. Das ist eben dem einzelnen Kliniker überlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bellmann vom pharmazeutischen Unternehmer noch mal dazu.

Herr Dr. Bellmann (Pfizer): Vielleicht noch eine Ergänzung zu den Zahlen. Da fallen mir Daten ein, die aus Österreich stammen, aus Innsbruck. Sie gibt es sowohl von Erwachsenen als auch von Kindern. Hier hat man Patienten, die gemeinhin als „possible“ eingeteilt waren, also mögliche Fadenpilzinfektionen. Sie hatten praktisch einen Risikofaktor, also eine Leukämie oder auf jeden Fall eine schwere Immunsuppression und pilzsuspekte Infiltrate. Man hat bei diesen Patienten dann sozusagen versucht, die optische Sicherung aus diesen Infiltraten vorzunehmen, und hatte festgestellt – das sind die Ergebnisse, zu denen die Autoren gekommen sind –, dass über 80 % dieser Fälle tatsächlich invasive Fadenpilze in der Lunge, im Infiltrat hatten, davon zwei Drittel Aspergillus-Infektionen und ein Drittel Mucorales.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje, wollen Sie noch mal nachfragen?

Frau Keuntje: Nein, vielen Dank. Das hat meine Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, danke schön. – Dann schaue ich noch mal in die Runde. – Keine Fragen mehr. – Doch, Frau Keuntje noch mal.

Frau Keuntje: Bei meiner zweiten Frage an den pharmazeutischen Unternehmer geht es um das klinische Ansprechen. Da schien es ja noch Unklarheiten zu geben, was die Validität dieser Einzelkomponente betrifft. Dazu will ich den pU noch mal fragen, ob er die Operationalisierung des Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ vielleicht noch einmal erläutern und dann möglicherweise auch auf die Unklarheiten, die es da bezüglich der Validität gibt, noch einmal kurz eingehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kauffmann.

Frau Kauffmann (Pfizer): Beim klinischen Ansprechen wurden jegliche klinischen Parameter erfasst, die irgendwie auf die Pilzinfektionen zurückzuführen sein können, wobei es natürlich schwierig ist, da immer klar zwischen Grunderkrankungen und Pilzinfektionen abzugrenzen. Hier war es aber tatsächlich so, dass die Prüfarzte das klinische Ansprechen beurteilt haben, weil es einfach für das unabhängige Bewertungskomitee sehr schwierig ist, diese Veränderung in diesen klinischen Parametern beurteilen zu können, weil sie eben die Patienten nicht sehen konnten. Das ist jedoch entscheidend dafür, um zu beurteilen, ob die Patienten dann ein klinisches Ansprechen zeigen oder nicht. „Klinisches Ansprechen“ bedeutet so etwas wie Verbesserung von Husten, Fieber oder eben alles, was darunter fallen kann. Das ist nur für die Prüfarzte tatsächlich möglich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje, okay?

Frau Keuntje: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sehe ich keine Wortmeldung mehr und gebe dem pU noch mal die Möglichkeit, zusammenzufassen. – Herr Kürschner, bitte.

Herr Kürschner (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen herzlichen Dank für die spannende Diskussion.

In der vergangenen Dreiviertelstunde haben wir insbesondere über den Einsatz von Isavuconazol in der klinischen Praxis sowie die Evidenzgrundlage gesprochen. Hier ist es wichtig festzuhalten, dass die bedeutende Anzahl an rekrutierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten der Zulassungsstudie vollumfänglich Gegenstand der Bewertung sein sollte.

Es wurde deutlich, dass mit Isavuconazol eine dringend benötigte neue Therapieoption mit einem breiten Wirkspektrum für die Behandlung von schwerstkranken Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit invasiver Aspergillose und Mukormykose zur Verfügung steht, die einen maßgeblichen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leistet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, herzlichen Dank an unsere beiden Kliniker für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das hier Gesagte selbstverständlich zu wägen und zu diskutieren haben. – Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr