

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Isavuconazol**

Vom 4. Mai 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 10 Halbs. 1 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 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 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 10 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 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Isavuconazol ist der 15. November 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. November 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose sowie von Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, 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 10 Halbs. 1 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 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 15. Februar 2016 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 G15-12) 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 Methoden¹ 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

a) Invasive Aspergillose

Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie SECURE (9766-CL-0104).

In dieser multizentrischen aktiv-kontrollierten, randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie wurden 516 Patienten (ITT-Population) mit invasiver Aspergillose eingeschlossen. Nach den Kriterien der EORTC/MSG² (2008) wurden dabei unterschiedliche Kriterien der Diagnosesicherheit berücksichtigt. Isavuconazol ist für die Behandlung der invasiven Aspergillose bei Erwachsenen zugelassen. Während die ITT-Population gegebenenfalls auch Patienten mit Infektionen durch weitere Erregerarten umfasste, war für die Zuordnung zur myITT-Population eine wahrscheinliche oder nachgewiesene Aspergillose basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests notwendig. Daher ist für die Nutzenbewertung insbesondere die myITT-Population (n=231) relevant. Für den Einschluss in die ITT-Population war die Verdachtsdiagnose ausreichend (*mögliche* invasive Pilzinfektion gemäß EORTC/MSG-Kriterien). Diese Population (ITT) wird ebenfalls betrachtet, um den Bedingungen im klinischen Alltag Rechnung zu tragen, die regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis erfordern.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen Isavuconazol und Voriconazol randomisiert und bis zu einem Maximum von 84 Tagen behandelt. Die Vergleichstherapie Voriconazol ist im Anwendungsgebiet zugelassen und nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine adäquate Behandlungsoption. In aktuellen Leitlinien wird Voriconazol als Therapiestandard genannt.

Mortalität

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bis zum Tag 42. Hier konnte die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Voriconazol sowohl in der myITT-Population als auch in der ITT-Population gezeigt werden: Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Behandlungsunterschieds lag jeweils unterhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von 10%. Vergleichbare Ergebnisse sind im zusätzlich erhobenen Endpunkt ‚Gesamtmortalität bis Tag 84‘ erkennbar. Die Ergebnisse lassen keine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

Morbidität

Unter den Endpunkten der Kategorie Morbidität kann dem ‚Klinischen Ansprechen gemäß DRC (Data Review Committee)‘ aufgrund der objektiveren Erfassung eine größere Aussagekraft als dem ‚Klinisches Ansprechen gemäß Prüfarzt‘ zugesprochen werden. Es wurde jedoch in beiden Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet. Die Ergebnisse lassen keine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

² EORTC/MSG: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group.

Nebenwirkungen

Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) wurden die myITT-Population und die ITT-Population der Studie herangezogen (n=516). Dabei ist zu beachten, dass die Auswertung der ITT-Population auf der ‚Safety‘-Population beruht, welche alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, einschließt. Die Datenauswertungen für diese Population erfolgten entsprechend der ersten verabreichten Intervention, auch wenn diese der durch die Randomisierung zugeteilten Intervention nicht entsprach. Somit wurden für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse 257 Patienten der Isavuconazol-Gruppe und 259 Patienten der Voriconazol-Gruppe zugeordnet. Das Patientenkollektiv der Safety-Population entspricht demjenigen der ITT-Population, wobei ein Patient der Isavuconazol-Gruppe initial Voriconazol erhielt und der Safety-Population der Voriconazol-Gruppe zugeordnet wurde.

Die ITT-Population wird betrachtet, da im klinischen Alltag eine genaue Diagnosestellung zu Beginn der Behandlung oftmals nicht möglich und ein frühzeitiger Therapiebeginn für die Prognose der Patienten essenziell ist. Die ITT-Population entspricht daher der Patientenpopulation, die tatsächlich den potenziellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt wird.

In keinem der Endpunkte ‚Gesamtrate UE³‘, ‚Schwerwiegende UE‘ und ‚UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte‘ ergaben sich in der myITT-Population signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei einer Betrachtung der Gesamtrate auf SOC⁴-Ebene in der myITT-Population zeigten sich in der SOC ‚Augenerkrankungen‘ signifikant weniger Ereignisse unter Isavuconazol, bei der Betrachtung der Safety-Population darüber hinaus in den SOC ‚Erkrankung der Leber und Gallenblase‘ und ‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes‘. Die Unterschiede sind jedoch vor dem Hintergrund der in den Gesamtraten der UE und schwerwiegenden UE nicht unterschiedlichen Ergebnisse und der unsicheren Evidenzlage zur eingesetzten Dosierung, bedingt durch die im Rahmen der Zulassung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführten Dosisfindungsstudien, schwer zu interpretieren.

Zudem traten in der Safety-Population im Isavuconazol-Arm signifikant weniger UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten, auf (14,4% vs. 22,8%). In der myITT-Population kam es ebenfalls numerisch zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von UE, jedoch ohne statistische Signifikanz. Vor dem Hintergrund, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede in Mortalität und Morbidität zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wurden und dass die ITT- bzw. Safety-Population auch Patienten umfasst, bei denen sich die initiale Verdachtsdiagnose invasive Aspergillose im Verlauf der Behandlung nicht bestätigte, sind die nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche schwer zu interpretieren.

Zusätzlich zur genannten randomisierten Zulassungsstudie wurden Daten der einarmigen, offenen Studie VITAL (9766-CL-0103) betrachtet. Im Anwendungsgebiet ‚invasive Aspergillose‘ wurden in dieser Studie insgesamt 24 Patienten behandelt, davon 20 mit einer Einschränkung der Nierenfunktion. Aufgrund des fehlenden Vergleiches ist diese Studie nur eingeschränkt interpretierbar und muss einer geringeren Evidenzstufe zugeordnet werden. Es wurden gegenüber der Studie SECURE keine weiteren Endpunkte erhoben.

³ Unerwünschte Ereignisse.

⁴ Systemorganklassen nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Eine Betrachtung der gemäß den Zulassungen von Isavuconazol und Voriconazol zugelassenen Populationen, Kontraindikationen und Warnhinweisen zeigt ein differenziertes Bild mit Einschränkungen und spezifischen Warnhinweisen bei bestimmten Patientenkollektiven für beide Wirkstoffe. So gelten beispielsweise für Voriconazol Einschränkungen bei Patienten unter Arzneimitteltherapie mit Cytochrom-P450-Interaktionspotenzial und – für die intravenöse Darreichungsform – bei der Behandlung niereninsuffizienter Patienten, während andererseits für Isavuconazol unter anderem eine zulassungskonforme Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht möglich ist. Diese Besonderheiten haben jedoch keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens; zudem wurde diesbezüglich kein systematischer Vergleich vorgenommen. Darüber hinaus müssen bei der Interpretation dieser Angaben die ungleichen Erfahrungs- und Pharmakovigilanzzeiträume, die sich aus den unterschiedlich langen Zeiträumen seit Zulassung und sehr unterschiedlichen behandelten Patientenzahlen ergeben, berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten kein quantifizierbarer Zusatznutzen von Isavuconazol ableiten. Die unsichere Evidenzlage zur eingesetzten Dosierung, bedingt durch die im Rahmen der Zulassung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführten Dosisfindungsstudien, erschwert die Interpretation der Daten.

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

Begründung:

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, in die Patienten mit invasiven Pilzerkrankungen verursacht durch Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze eingeschlossen wurden. Für die Bewertung relevant ist die mITT-Mucorales-Population mit 37 eingeschlossenen Patienten mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener *Mucorales*-Infektion. 16 dieser Patienten waren auf eine vorherige Behandlung refraktär bzw. intolerant, bei 13 davon handelte es sich bei der vorherigen Behandlung um Amphotericin B. Für diese 13 Patienten ergibt sich die Nichtangemessenheit von Amphotericin B aus der

Vortherapie. Weiterhin erhielten in der Studie 21 Patienten primär Isavuconazol, was gemäß Anwendungsgebiet von Isavuconazol nicht ausgeschlossen ist. Jedoch war in der Studie die Nichtangemessenheit einer Behandlung mit Amphotericin-B nicht operationalisiert, so dass bei diesen Patienten eine Unsicherheit verbleibt, ob diese zulassungskonform behandelt worden sind und tatsächlich eine Behandlung mit Amphotericin-B nicht angemessen war.

Für die Bewertung des Zusatznutzens können diese Patienten daher nicht berücksichtigt werden. Auch bei der Bewertung der EMA⁵ im Rahmen der Zulassung wurden lediglich die oben genannten 13 Patienten als relevant für das Anwendungsgebiet angesehen.

Mortalität

Bis Tag 84 verstarben 7 von 16 (43,8%) Patienten der mITT-Mucorales-Population, die auf eine vorherige Behandlung refraktär oder intolerant waren. Aufgrund der fehlenden Aufschlüsselung nach Vortherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer bleibt unklar, welche dieser 7 Patienten mit Amphotericin-B vorbehandelt waren.

Die anhand der Literaturrecherche des pharmazeutischen Unternehmers identifizierten Sterblichkeitsraten für die unbehandelten Patienten mit Mukormykose als historische Kontrolle für den Endpunkt Gesamtmortalität bis Tag 42 sind aufgrund fehlender Angaben zur Vergleichbarkeit der Patientenkollektive nicht beurteilbar. Die gewichtete Sterblichkeit der historischen Kontrolle lag gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers bei 83,4%. Aufgrund des fehlenden Vergleiches kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität wurde als patientenrelevante Einzelkomponente das klinische Ansprechen gemäß Beurteilung eines verblindeten Komitees herangezogen. Bis Tag 42 wurde der Endpunkt durch 5 (38,5%) von 13 symptomatischen Patienten, die auf eine vorherige Behandlung refraktär oder intolerant waren, erreicht. Durch die fehlende Aufschlüsselung nach Vortherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer bleibt unklar, welche dieser 5 Patienten mit Amphotericin-B vorbehandelt waren. Aufgrund der Operationalisierung des klinischen Ansprechens sind die Schwere der Symptomatik, die Art der Verbesserung sowie der Einfluss der Grunderkrankung auf die Symptomatik unklar. Daher kann für diesen Endpunkt keine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die bewertungsrelevanten Patienten (n=13) liegen keine auswertbaren Daten zu den Sicherheitsendpunkten vor. Eine vergleichende Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens ist auf der Grundlage daher nicht möglich.

⁵ European Medicines Agency 2015: Assessment report (EPAR) – Cresemba: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf

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

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

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

Die Angabe der Patientenzahlen folgt den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

a) Invasive Aspergillose

1 265 bis 4 920 Patienten. Die Angaben zur Inzidenz aus der Literatur und ihre Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem sind mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Die Zielpopulation kann daher sowohl niedriger als auch höher ausfallen.

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

28 bis 422 Patienten. Aufgrund unsicherer Literaturangaben und fehlender Einschränkung auf erwachsene Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, ist insgesamt von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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: 19. April 2016):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2016).

Behandlungsdauer:

Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Isavuconazol (p.o.)	200 mg, 1 x täglich ⁶	kontinuierlich	365	365
Isavuconazol (i.v.)	200 mg, 1 x täglich ⁶	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Isavuconazol (p.o.)	100	14 Hartkapseln	730
Isavuconazol (i.v.)	200	1 Ampulle	365

Eine mögliche Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform erfolgt zu patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkten.

⁶ Die Aufsättigungsdosis in den ersten 48 Stunden der Behandlung beträgt 6 x 200 mg.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cresemba 100 mg Hartkapseln (14 St.)	1067,30 €	1007,05 € [1,77 € ⁷ ; 58,48 € ⁸]
Cresemba 200 mg Pulver (1 St.)	688,68 €	649,39 € [1,77 €; 37,52 €]

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2016

Die im Beschluss ausgewiesene Jahrestherapiekosten-Spanne beinhaltet sowohl die orale als auch die intravenöse Therapie.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. September 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 12. November 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Isavuconazol ist der 15. November 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Februar 2016 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 7. März 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 22. März 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Mai 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. März 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. März 2016 5. April 2016 19. April 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Mai 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken