Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 4
3. Bürokratiekosten 10
4. Verfahrensablauf 10
5. Beschluss 12
6. Anhang 21

6.1 Veröffentlichung 21

B. Bewertungsverfahren 27

1. Bewertungsgrundlagen 27
2. Bewertungsentscheidung 27

2.1 Nutzenbewertung 27

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 27

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 27

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 27

2.1.4 Therapiekosten 27

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 28

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 29
4. Ablauf der mündlichen Anhörung 32
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 33
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 33

6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 33

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 35

7.1 Stellungnahme von Basilea Pharmaceutica International Ltd. 35

7.2 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 69
7.3 Stellungnahme der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (DMYKG) 85
7.4 Stellungnahme von der Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz....93
7.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 106
D. Anlagen....112
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....112

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Apotheken-verkaufspreisen 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 Zulassungs-studien 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 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

a) Invasive Aspergillose

Ausmaß des Zusatznutzens

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

nicht quantifizierbar

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).

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

In dieser multizentrischen aktiv-kontrollierten, randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie wurden 516 Patienten (ITT-Population) mit invasiver Aspergillose eingeschlossen. Nach den Kriterien der EORTC/MSG[2] (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.

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-

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

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 UE[3]', ‚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 SOC[4]-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.

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

[3] Unerwünschte Ereignisse.
[4] Systemorganklassen nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

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 EMA[5] 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

[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

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.

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 Zulassungs-behörde 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	Behandlungs-modus	Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage 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:

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

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.

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 €[7]; 37,52 €[8]]

Stand Lauer-Taxe: 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 Dossiers 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.

[7] Rabatt nach § 130 SGB V.
[8] Rabatt nach § 130a SGB V.

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 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 Stellung-nahmen, 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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Vom 4. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 05.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

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

Isavuconazol

Beschluss vom: 4. Mai 2016
In Kraft getreten am: 4. Mai 2016
BAnz AT 30.05.2016 B1

Zugelassene Anwendungsgebiete:

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

a) invasiver Aspergillose

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

Invasive Aspergillose

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Invasive Aspergillose

Ergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) nach Endpunkten[9]:

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

[9] Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

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

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

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

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

Studien-population	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Endokrine Erkrankungen					
mylTT	123	2 (1,6)	108	1 (0,9)	1,756 [0,161; 19,098] 0,644
Safety	257	5 (1,9)	259	3 (1,2)	1,680 [0,406; 6,955] 0,474
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					
mylTT	123	0 (0)	108	0 (0)	-
Safety	257	3 (1,2)	259	2 (0,8)	1,512 [0,255; 8,972] 0,649
Soziale Umstände					
mylTT	123	0 (0)	108	0 (0)	-
Safety	257	0 (0)	259	1 (0,4)	0,336 [0,014; 8,208] 0,504

a) Primärer Endpunkt.
b) Nicht-Unterlegenheit nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, berechnet auf Grundlage der Behandlungsunterschiede (stratifiziert nach geografischer Region, allogenem Knochenmarkstransplantations -Status und unkontrollierter Malignität). Die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% wurde dabei durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht überschritten.
c) Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und fünf Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor.
d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt.
e) Ein UE mit einer fehlenden Angabe zur Schwere galt als schwerwiegendes UE.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) nach Endpunkten[10]; entsprechend dem Anwendungsgebiet werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten der mITT-Mucorales-Population dargestellt, die refraktär oder intolerant auf eine vorherige Behandlung waren:

mITT-Mucorales	refraktär[a)] (N=11) n (%)	Intolerant[b)] (N=5) n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität bis Tag 42[c)]	5 (45,5)	2 (40,0)
Gesamtmortalität bis Tag 84[c)]	5 (45,5)	2 (40,0)

[10] Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

mITT-Mucorales	refraktär[a] (N=11) n (%)	Intolerant[b] (N=5) n (%)
Morbidität		
Klinisches Ansprechen gemäß DRC bis Tag 42[d]	3/9 (33,3)	2/4 (50,0)
Lebensqualität		
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.		
Nebenwirkungen		
Für die relevante Patientenpopulation (n=13) liegen keine auswertbaren Daten zu Sicherheitsendpunkten vor.		

a) Bei 10 von 11 Patienten handelte es sich um Patienten, die refraktär auf Amphotericin B sind.
b) Bei 3 von 5 Patienten handelte es sich um Patienten, die intolerant auf Amphotericin B sind.
c) Patienten mit unbekannten Überlebensstatus vor Tag 42 oder Tag 84 oder einer fehlenden Erhebung vor Tag 42 oder Tag 84 wurden als verstorben behandelt.
d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

a) Invasive Aspergillose:

ca. 1 265 bis 4 920 Patienten.

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

ca. 28 bis 422 Patienten.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

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

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 30. Mai 2016
BAnz AT 30.05.2016 B1
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 4. Mai 2016

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

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Isavuconazol wie folgt ergänzt:

Isavuconazol

Zugelassene Anwendungsgebiete:

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

a) invasiver Aspergillose

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

a) Invasive Aspergillose

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Invasive Aspergillose

Ergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) nach Endpunkten[1]:

Studienpopulation	Isavuconazol N	Isavuconazol n (%)	Voriconazol N	Voriconazol n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität bis Tag 42[a)]					
myITT	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	0,841 [0,505; 1,402] 0,507[b)]
ITT[c)]	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	0,923 [0,649; 1,313] 0,656[b)]
Gesamtmortalität bis Tag 84					
myITT	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	0,788 [0,541; 1,148] 0,214[b)]
ITT	258	75 (29,1)	258	80 (31,0)	0,938 [0,720; 1,220] 0,631[b)]
Morbidität					
Klinisches Ansprechen gemäß DRC (Data Review Committee) bis Tag 42[c)]					
myITT	123	77/119 (64,7)	108	61/101 (60,4)	1,071 [0,872; 1,317] 0,513
ITT	258	142/222 (64,0)	258	127/219 (58,0)	1,103 [0,950; 1,281] 0,200
Lebensqualität					
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.					
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
myITT	123	118 (95,9)	108	106 (98,1)	0,977 [0,935; 1,022] 0,102
Safety	257	247 (96,1)	259	255 (98,5)	0,976 [0,948; 1,005] 0,102
Schwerwiegende UE[a)]					
myITT	123	71 (57,7)	108	71 (65,7)	0,878 [0,716; 1,076] 0,210
Safety	257	134 (52,1)	259	149 (57,5)	0,906 [0,775; 1,060] 0,220
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte					
myITT	123	22 (17,9)	108	26 (24,1)	0,743 [0,448; 1,232] 0,249
Safety	257	37 (14,4)	259	59 (22,8)	0,632 [0,435; 0,918] 0,016
UE, das zum Tod führte					
myITT	Es liegt keine Auswertung vor.				
Safety	257	62 (24,1)	259	72 (27,8)	0,868 [0,648; 1,163] 0,342

[1] Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

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

Studienpopulation	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
myITT	123	82 (66,7)	108	81 (75,0)	0,889 [0,753; 1,049] 0,164
Safety	257	174 (67,7)	259	180 (69,5)	0,974 [0,867; 1,095] 0,661
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
myITT	123	80 (65,0)	108	74 (68,5)	0,949 [0,791; 1,139] 0,575
Safety	257	152 (59,1)	259	158 (61,0)	0,970 [0,842; 1,116] 0,666
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
myITT	123	72 (58,5)	108	69 (63,9)	0,916 [0,746; 1,125] 0,404
Safety	257	148 (57,6)	259	144 (55,6)	1,036 [0,890; 1,205] 0,649
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
myITT	123	67 (54,5)	108	72 (66,7)	0,817 [0,663; 1,007] 0,059
Safety	257	143 (55,6)	259	147 (56,8)	0,980 [0,842; 1,142] 0,799
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
myITT	123	60 (48,8)	108	59 (54,6)	0,893 [0,696; 1,146] 0,374
Safety	257	108 (42,0)	259	121 (46,7)	0,900 [0,741; 1,092] 0,284
Erkrankungen des Nervensystems					
myITT	123	46 (37,4)	108	40 (37,0)	1,010 [0,722; 1,413] 0,955
Safety	257	95 (37,0)	259	89 (34,4)	1,076 [0,853; 1,357] 0,537
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
myITT	123	43 (35,0)	108	46 (42,6)	0,821 [0,593; 1,137] 0,235
Safety	257	86 (33,5)	259	110 (42,5)	0,788 [0,630; 0,985] 0,036
Untersuchungen					
myITT	123	35 (28,5)	108	41 (38,0)	0,750 [0,518; 1,085] 0,126
Safety	257	85 (33,1)	259	96 (37,1)	0,892 [0,705; 1,129] 0,343
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
myITT	123	40 (32,5)	108	36 (33,3)	0,976 [0,675; 1,411] 0,896
Safety	257	77 (30,0)	259	82 (31,7)	0,946 [0,731; 1,226] 0,676
Psychiatrische Erkrankungen					
myITT	123	38 (30,9)	108	43 (39,8)	0,776 [0,546; 1,103] 0,157
Safety	257	70 (27,2)	259	86 (33,2)	0,820 [0,630; 1,068] 0,142

Studienpopulation	Isavuconazol		Voriconazol		Behandlungseffekt RR [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
myITT	123	27 (22,0)	108	31 (28,7)	0,765 [0,489; 1,195] 0,239
Safety	257	69 (26,8)	259	77 (29,7)	0,903 [0,686; 1,189] 0,468
Gefäßerkrankungen					
myITT	123	29 (23,6)	108	38 (35,2)	0,670 [0,445; 1,008] 0,055
Safety	257	67 (26,1)	259	77 (29,7)	0,877 [0,664; 1,158] 0,355
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
myITT	123	24 (19,5)	108	31 (28,7)	0,680 [0,427; 1,083] 0,105
Safety	257	55 (21,4)	259	58 (22,4)	0,956 [0,690; 1,324] 0,785
Herzerkrankungen					
myITT	123	20 (16,3)	108	29 (26,9)	0,606 [0,364; 1,006] 0,053
Safety	257	43 (16,7)	259	57 (22,0)	0,760 [0,532; 1,086] 0,132
Augenerkrankungen					
myITT	123	19 (15,4)	108	31 (28,7)	0,538 [0,323; 0,895] 0,017
Safety	257	39 (15,2)	259	69 (26,6)	0,570 [0,400; 0,811] 0,002
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
myITT	123	18 (14,6)	108	18 (16,7)	0,878 [0,482; 1,600] 0,671
Safety	257	33 (12,8)	259	39 (15,1)	0,853 [0,555; 1,311] 0,468
Erkrankung der Leber und Gallenblase					
myITT	123	13 (10,6)	108	15 (13,9)	0,761 [0,379; 1,527] 0,442
Safety	257	23 (8,9)	259	42 (16,2)	0,552 [0,342; 0,890] 0,015
Erkrankung des Immunsystems					
myITT	123	7 (5,7)	108	10 (9,3)	0,615 [0,242; 1,559] 0,305
Safety	257	20 (7,8)	259	25 (9,7)	0,806 [0,460; 1,414] 0,453
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					
myITT	123	12 (9,8)	108	10 (9,3)	1,054 [0,474; 2,341] 0,898
Safety	257	19 (7,4)	259	31 (12,0)	0,618 [0,358; 1,065] 0,083
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
myITT	123	6 (4,9)	108	8 (7,4)	0,659 [0,236; 1,838] 0,425
Safety	257	14 (5,4)	259	13 (5,0)	1,085 [0,520; 2,263] 0,827

Studienpopulation	Isavuconazol N	Isavuconazol n (%)	Voriconazol N	Voriconazol n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
myITT	123	3 (2,4)	108	7 (6,5)	0,376 [0,100; 1,419] 0,149
Safety	257	8 (3,1)	259	13 (5,0)	0,620 [0,261; 1,471] 0,278
Endokrine Erkrankungen					
myITT	123	2 (1,6)	108	1 (0,9)	1,756 [0,161; 19,098] 0,644
Safety	257	5 (1,9)	259	3 (1,2)	1,680 [0,406; 6,955] 0,474
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					
myITT	123	0 (0)	108	0 (0)	–
Safety	257	3 (1,2)	259	2 (0,8)	1,512 [0,255; 8,972] 0,649
Soziale Umstände					
myITT	123	0 (0)	108	0 (0)	–
Safety	257	0 (0)	259	1 (0,4)	0,336 [0,014; 8,208] 0,504

a) Primärer Endpunkt.

b) Nicht-Unterlegenheit nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, berechnet auf Grundlage der Behandlungsunterschiede (stratifiziert nach geografischer Region, allogenem Knochenmarkstransplantations-Status und unkontrollierter Malignität). Die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 % wurde dabei durch die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls nicht überschritten.

c) Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und fünf Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor.

d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt.

e) Ein UE mit einer fehlenden Angabe zur Schwere galt als schwerwiegendes UE.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) nach Endpunkten[2]; entsprechend dem Anwendungsgebiet werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten der mITT-Mucorales-Population dargestellt, die refraktär oder intolerant auf eine vorherige Behandlung waren:

mITT-Mucorales	refraktär[a)] (N=11) n (%)	intolerant[b)] (N=5) n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität bis Tag 42[c)]	5 (45,5)	2 (40,0)
Gesamtmortalität bis Tag 84[c)]	5 (45,5)	2 (40,0)
Morbidität		
Klinisches Ansprechen gemäß DRC bis Tag 42[d)]	3/9 (33,3)	2/4 (50,0)
Lebensqualität		
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.		
Nebenwirkungen		
Für die relevante Patientenpopulation (n=13) liegen keine auswertbaren Daten zu Sicherheitsendpunkten vor.		

a) Bei zehn von elf Patienten handelte es sich um Patienten, die refraktär auf Amphotericin B sind.

b) Bei drei von fünf Patienten handelte es sich um Patienten, die intolerant auf Amphotericin B sind.

c) Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus vor Tag 42 oder Tag 84 oder einer fehlenden Erhebung vor Tag 42 oder Tag 84 wurden als verstorben behandelt.

d) Patienten ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder mit ausbleibenden klinischen Symptomen im Studienzeitraum wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

[2] Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA.

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

a) Invasive Aspergillose:

ca. 1 265 bis 4 920 Patienten.

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

ca. 28 bis 422 Patienten.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

II.

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

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

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. November 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Isavuconazol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2016 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 und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.1.2 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 Patienten-gruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 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 Ärztegesellschaften 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.

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Isavuconazol

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Isavuconazol
- **Handelsname:** Cresemba®
- **Therapeutisches Gebiet:** Aspergillose, Mukormykose (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Basilea Pharmaceutica International Ltd.
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-11-15-D-192)

- Modul 1 (539.6 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1220/2015-11-11_Modul1_Isavuconazol.pdf)
- Modul 2 (421.2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1221/2015-11-11_Modul2_Isavuconazol.pdf)

- Modul 3A (1.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1222/2015-11-11_Modul3A_Isavuconazol.pdf)
- Modul 3B (1.0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1223/2015-11-11_Modul3B_Isavuconazol.pdf)
- Modul 4A (3.0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1224/2015-11-11_Modul4A_Isavuconazol.pdf)
- Modul 4B (2.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1225/2015-11-11_Modul4B_Isavuconazol.pdf)
- Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (258.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1228/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO_Isavuconazol.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2016 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung G-BA (914.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1226/2016-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Isavuconazol.pdf)
- Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (334.6 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1227/2016-02-02_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWIG_Isavuconazol.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2016
- Mündliche Anhörung: 22.03.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Isavuconazol - 2015-11-15-D-192*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztegesellschaften 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 **07.03.2016** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Isavuconazol - 2015-11-15-D-192*) zu richten. 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 beigefügt 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 wird am 22.03.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.03.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

4. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.03.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 15.03.2016

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Basilea Pharmaceutica International Ltd.	07.03.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onklogie (DGHO)	07.03.2016
Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMYKG)	07.03.2016
Dr. Heinz, Uniklinik Würzburg	07.03.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	07.03.2016

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Basilea Pharmaceutica International Ltd.	Aljona Specht Dr. Daniel Kuessner Dr. Marc Engelhardt
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onklogie (DGHO)	Prof. Dr. Georg Maschmeyer
Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMYKG)	Prof. Dr. Andreas H. Groll
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Andrej Rasch Dr. Sebastian Werner

6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Basilea Pharmaceutica International Ltd.						
Aljona Specht	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Dr. Daniel Kuessner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Marc Engelhardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onklogie (DGHO)						
Prof. Dr. Georg Maschmeyer	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMYKG)						
Prof. Dr. Andreas Groll	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

7.1 Stellungnahme von Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Datum	07.03.2016
Stellungnahme zu	Isavuconazol (Cresemba®)
Stellungnahme von	Basilea Pharmaceutica International Ltd. Grenzacherstrasse 487 Postfach 4005 Basel/ Schweiz Kontakt: Daniel Kuessner Senior Manager Health Economics and Pricing Mobil + 41 79 558 2726 Telefon + 41 61 606 1111 Telefax + 41 61 606 1112 E-Mail: Daniel.Kuessner@basilea.com

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Isavuconazol (Cresemba®) ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit • invasiver Aspergillose (im Folgenden Anwendungsgebiet A) und • Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (im Folgenden Anwendungsgebiet B) Bei Isavuconazol (Cresemba®) handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Mit Isavuconazol (Cresemba®) unterliegt erstmalig ein Antimykotikum der frühen Nutzenbewertung. Basilea Pharmaceutica International Ltd. (im Folgenden Basilea) begrüßt die adäquate Darstellung der Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien SECURE und VITAL in der Nutzenbewertung vom G-BA. Die Einschätzung zur Patientenrelevanz der Endpunkte des G-BA stimmt ebenfalls mit der Beurteilung von Basilea größtenteils überein. Einige bedeutsame patientenrelevante Vorteile wurden allerdings bisher in der Nutzenbewertung noch nicht ausreichend berücksichtigt, auf diese werden wir im Weiteren näher eingehen. Während des gesamten Behandlungszyklus (siehe Abbildung 1) angefangen mit der Diagnosestellung/ Therapieinitiierung über die frühe stationäre Behandlungsphase bis hin zur weiterführenden ambulanten Behandlung profitieren die Patienten von klinisch relevanten Vorteilen von Isavuconazol (Cresemba®), welches eine sichere und besser verträgliche Therapiealternative mit mindestens gleicher Wirksamkeit im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie bei invasiver Aspergillose – Voriconazol - darstellt:	Die Ausführungen entsprechen der Formulierung des zugelassenen Anwendungsgebiets. 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.

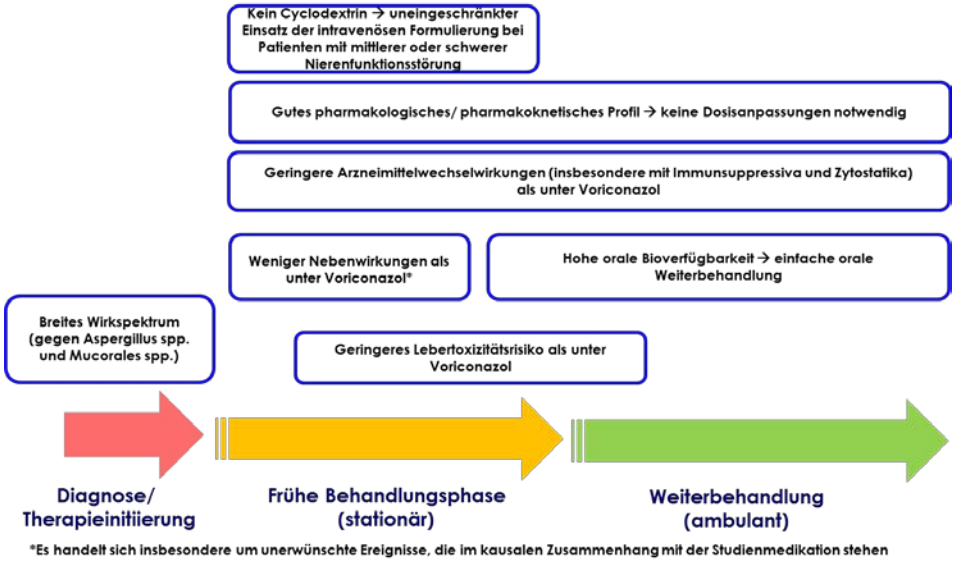
Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Das breite Wirkspektrum von Isavuconazol (Cresemba®) mit Abdeckung sowohl von *Aspergillus* spp. als auch *Mucorales* spp. erlaubt frühzeitig - zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei noch unklarem Erregernachweis - eine Einleitung der antimykotischen Behandlung und erhöht somit die Therapiesicherheit. • Das bessere Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol – insbesondere hinsichtlich der Lebertoxizität und der für Voriconazol typischen Nebenwirkungen wie Sehstörungen und Halluzinationen - erleichtert die Behandlung der in der Regel schwerkranken Patienten vor allem in der frühen stationären Behandlungsphase.	Die ITT-Population der Studie SECURE, bei der eine Verdachtsdiagnose ausreichend war, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt, um den Bedingungen im klinischen Alltag Rechnung zu tragen, die regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis erfordern. Es zeigen sich in der SOC ‚Erkrankung der Leber und Gallenblase' unter Isavuconazol statistisch signifikant weniger Ereignisse in der Safety-Population der Studie SECURE. 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 schwer zu interpretieren.
• Die Abwesenheit von Cyclodextrin in der intravenösen Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®) bietet die Möglichkeit der intravenösen Verabreichung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in der frühen stationären Behandlungsphase. • Das pharmakologische und pharmakokinetische Profil von Isavuconazol (Cresemba®) und sein geringeres Arzneimittelinteraktionspotenzial mit Immunsuppressiva im Vergleich zu Voriconazol reduziert das Risiko für Schwankungen von Blut- und Gewebespiegeln, sodass die Dosierung sowohl von Isavuconazol (Cresemba®) als auch von den Komedikationen der Grunderkrankung in der Regel nicht angepasst werden müssen.	Für Voriconazol gelten beispielsweise Einschränkungen bei Patienten unter Arzneimitteltherapie mit Cytochrom-P450-Interaktionspotenzial und – für die intravenöse Darreichungsform – bei der Behandlung niereninsuffizienter Patienten. Diese Besonderheiten haben jedoch keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens; zudem wurde diesbezüglich kein systematischer Vergleich vorgenommen.
• Die hohe Bioverfügbarkeit der oralen Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®), mit hervorragender Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme, ermöglicht eine einfache und verlässliche Umstellung	Eigenschaften der Applikation oder der Dosierung, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von der intravenösen Gabe auf die orale Weiterbehandlung im stationären sowie später im ambulanten Bereich. Ferner gilt es zu betonen, dass mit Zulassung von Isavuconazol (Cresemba®) erstmalig eine Therapieoption zur Behandlung von Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, zur Verfügung steht. Isavuconazol (Cresemba®) ist die erste Substanz seit der Einführung von liposomalem Amphotericin B (Ambisome®) in 1996 mit einer Indikation für Mukormykose und die einzige Substanz im Anwendungsgebiet Mukormykose überhaupt, welche auch in oraler Darreichungsform vorliegt.	Die Ausführungen entsprechen der Formulierung des zugelassenen Anwendungsgebiets.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 1: Patientenrelevante Vorteile von Isavuconazol (Cresemba®) in unterschiedlichen Behandlungsphasen der invasiven Pilzerkrankung. Quelle: eigene Darstellung, Basilea.	Zu den Teilaspekten der Abbildung siehe Ausführungen oben.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diagnose/Therapieinitiierung **1. Breites Wirkspektrum von Isavuconazol (Cresemba®)** Die Diagnose einer invasiven Pilzerkrankung setzt sich immer aus mehreren Bewertungen zusammen: klinische Risikofaktoren (z.B. Immunsuppression), Symptome, radiologische Befunde, Ergebnisse der Histologie und mikrobiologische Analysen. Nach der Definition einer internationalen Expertengruppe wird für die klinische und epidemiologische Forschung anhand von festgelegten Diagnosekriterien eine Einteilung in nachgewiesene, wahrscheinliche und mögliche invasive Pilzerkrankung vorgenommen [1]. Dabei ist für eine nachgewiesene Diagnose der histologische Nachweis der invasiven Pilzinfektion im Gewebe oder aus einer Kultur aus normalerweise sterilem Gewebe (z. B. Lungenbiopsie) notwendig. Oft ist jedoch sowohl die einmalige als auch häufigere Probenentnahmen über einen längeren Zeitraum aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankung oder deren Komplikationen (z.B. Thrombozytopenie) und/ oder Lokalisation der Entnahmestelle (z.B. Leber, Lunge, Gehirn) nicht möglich, sodass eine nachgewiesene Diagnose in diesen Fällen nicht gestellt werden kann. Den Anforderungen der klinischen Praxis entsprechend konnten in die Studien SECURE und VITAL Patienten mit einer möglichen, wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Aspergillose (oder Mukormykose) eingeschlossen werden, deren Diagnose mikrobiologisch noch nicht eindeutig gesichert wurde. Die mikrobiologischen Ergebnisse wurden bis eine Woche nach der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in die Klassifizierung der invasiven Pilzerkrankung miteinbezogen, sodass eine klare Einteilung in die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens. In die Studie SECURE wurden 516 Patienten (ITT-Population) mit invasiver Aspergillose eingeschlossen. Nach den Kriterien der E-ORTC/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-

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergilllose (oder Mukormykose) möglich war. In der klinischen Praxis ist eine frühzeitige antimykotische Behandlung für den Therapieerfolg ausschlaggebend, sodass häufig die Therapie initiiert wird, ohne dass der Erreger bereits eindeutig identifiziert wurde. Der Erregernachweis erfolgt dann schnellstmöglich im weiteren Verlauf der Behandlung [1]. Besondere Schwierigkeiten ergeben sich an dieser Stelle bei der Abgrenzung hinsichtlich der Erregerspezies Aspergillus und Mucorales. Auch das Auftreten von Mischinfektionen ist möglich. Die Gattung Aspergillus ist einer der am weitesten verbreiteten Schimmelpilze, *Mucorales*-Infektionen kommen dagegen seltener vor und werden im klinischen Alltag oft nicht identifiziert und dadurch falsch therapiert. So stehen Antimykotika ohne Wirkung gegen Mukormyzeten, insbesondere Voriconazol, im Zusammenhang mit Durchbruchinfektion mit Mucorales [2, 3]. Verschiedene Berichte zeigen bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten oder Stammzellentransplantationen eine Verbindung zwischen der Behandlung mit Voriconazol und einer erhöhten Inzidenz von Mukormykose. Eine nicht-identifizierte oder falsch therapierte Mukormykose geht mit einer hohen Mortalität (nahezu 100%) einher [4, 5]. Der wichtige Vorteil von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol resultiert aus seiner Wirkung gegen sowohl Aspergillus- als auch Mucorales-Spezies: Isavuconazol (Cresemba®) ist gegen folgende Aspergillus- und Mucorales-Spezies wirksam: • Aspergillus-Spezies: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans.*	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. In der Patientengruppe „Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“ wird eine Teilpopulation der Studie VITAL für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Die Angaben entsprechen der Fachinformation von Cresemba.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

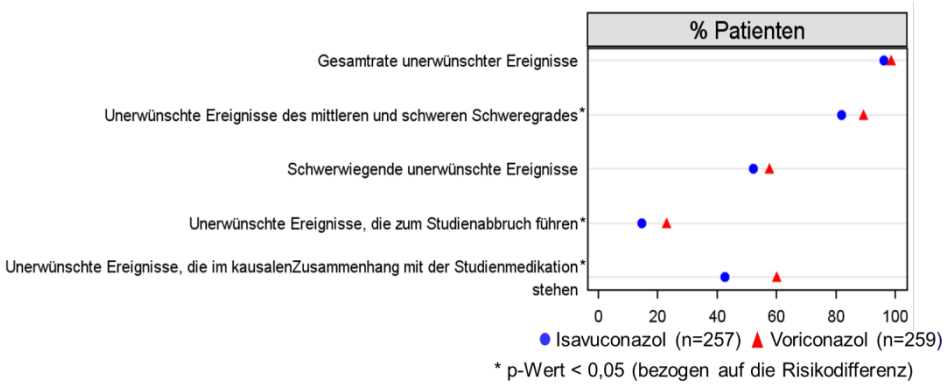
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Mucorales-Spezies: *Rhizopus* spp.[1], *Lichtheimia* spp.[1], *Cunninghamella* spp.[1], *Actinomucor elegans*[1]. Im Gegensatz dazu ist Voriconazol gegen die Mucorales-Spezies ganz unwirksam. Eine Behandlung mit dem Breitspektrum-Antimykotikum Isavuconazol (Cresemba®) gewährleistet daher eine hohe Therapiesicherheit für die betroffenen Patienten.	
Frühe Behandlungsphase (stationär) **2. Besseres Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol** Das Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) wurde von der EMA auf Basis der Zulassungsstudien SECURE und VITAL beurteilt und als sicher eingestuft [6]. In der Nutzenbewertung folgt der G-BA der Einschätzung der EMA [7]. Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur bestätigte in der Opinion on Orphan Designation den erheblichen Nutzen, das heißt einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten, von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol bei Patienten mit invasiver Aspergillose. Dieser besteht laut COMP in einem	Bei einer Betrachtung der Gesamtrate auf SOC-Ebene in der myITT-Population (Studie SECURE) 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.

[1] Limitierte klinische Daten

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbesserten Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®), insbesondere in der Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos in den betroffenen Patienten [8]. Das Bestehen eines großen therapeutischen Bedarfs innerhalb der Indikationen invasive Aspergillose und Mukormykose wird anhand der Tatsache deutlich, dass Isavuconazol (Cresemba®) vor seiner offiziellen Zulassung in Australien, Belgien, Deutschland, England, Frankreich, Israel und der Schweiz im Rahmen von Compassionate Use abgegeben wurde. Hierbei wurde Isavuconazol (Cresemba®) für Patienten zur Verfügung gestellt, bei denen die zugelassenen Therapien keine zufriedenstellende Behandlung erlaubten. Bisher wurde Isavuconazol (Cresemba®) für mehr als 30 Patienten als Compassionate Use zur Verfügung gestellt, davon allein 24 Patienten im Jahr 2015. In ungefähr der Hälfte aller Fälle wurden Patienten mit Mukormykose behandelt, welche auf die vorherige Therapie (oftmals liposomales Amphotericin B) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder weil eine orale Langzeittherapie erforderlich war. Die andere Hälfte der Fälle verteilte sich auf Patienten mit invasiven Aspergillosen, welche auf die vorherige Therapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sowie auf Erkrankungen mit seltenen Pilzarten. Wie im Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung dargestellt, zeigt Isavuconazol (Cresemba®) ein vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol. In der Abbildung 2 sind die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte der Studie SECURE zusammengefasst. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades, unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten und der unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, war Isavuconazol (Cresemba®) dem Studienkomparator Voriconazol signifikant überlegen.	Das Ausmaß des Zusatznutzens wird bei Orphan-Arzneimitteln auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet. Bei einer Betrachtung der Gesamtrate auf SOC-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.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 2: Übersicht der Sicherheitsergebnisse aus der Studie SECURE. Die unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (vom G-BA auch als „behandlungsbedingt“ bezeichnet), wurden vom G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft und zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (Seite 76 Nutzenbewertung G-BA [7]). Auch aus Sicht von Basilea sind die unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, in den vorliegenden Anwendungsgebieten besonders bedeutsam, da es sich bei der zu behandelnden Population um Patienten mit schweren (häufig onkologischen) Grunderkrankungen handelt, die demnach zahlreichen Nebenwirkungen ihrer Komedikationen ausgesetzt sind. In der Safety-Population der Studie SECURE sind im Isavuconazol-Arm (42,4 %) im Vergleich zum Voriconazol-Arm (59,8 %) die unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, bei	Als patientenrelevant wird das Auftreten aller unerwünschter Ereignisse bewertet. Unerwünschte Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden daher nicht gesondert zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In keinem der Endpunkte ‚Gesamtrate UE‘, ‚Schwerwiegende UE‘ und ‚UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte‘ ergaben sich in der myITT-Population signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. 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.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
signifikant weniger Patienten aufgetreten. Insbesondere in den folgenden vier Systemorganklasssen (SOCs) erlitten weniger Patienten im Isavuconazol-Arm ein unerwünschtes Ereignis: „Leber- und Gallenerkrankungen“ (1,9 vs. 10,0 %), „Untersuchungen“ (9,7 vs. 18,1 %), „Augenerkrankungen“ (3,1 vs. 10,8 %) und „psychiatrische Erkrankungen" (2,3 bzw. 11,2%). Dementgegen erlitten mehr Patienten im Isavuconazol-Arm (6,2 %) im Vergleich zum Voriconazol-Arm (1,9 %) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“. In der Tabelle 1 sind die unerwünschten Ereignisse der vier Systemorganklassen mit signifikant unterschiedlicher Anzahl der unerwünschten Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach bevorzugten Begriffen aufgeschlüsselt dargestellt. Hieraus wird deutlich, dass der oben beschriebene Nachteil der Isavuconazol-Behandlung hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums auf der vermehrt aufgetretenen Atemnot (Dyspnoe) basiert. Diese war in der Studie SECURE allerdings oftmals nicht eindeutig kausal zuzuordnen und häufig von der zugrundeliegenden Erkrankung oder auch von der zur Therapie führenden Pneumonie nicht explizit abzugrenzen. Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse in der Studie SECURE, die in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (Safety-	Als patientenrelevant wird das Auftreten aller unerwünschter Ereignisse bewertet. Unerwünschte Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden daher nicht gesondert zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Population), aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen und den maßgeblichen bevorzugten Begriffen.

Systemorganklasse/ bevorzugte Begriffe[1]	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isavuconazol (N=257) n (%)	Voriconazol (N=259) n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Leberfunktion anomal	2 (0,8)	9 (3,5)
Hyperbilirubinämie	1 (0,4)	6 (2,3)
Cholestase	0	3 (1,2)
Leberversagen	0	3 (1,2)
Ikterus	0	2 (0,8)
Untersuchungen		
GGT (Gamma-Glutamyl - Transferase)	6 (2,3)	14 (5,4)
ALP (Alkalische Phosphatase)	5 (1,9)	11 (4,2)
AST (Aspartat-Aminotransferase)	5 (1,9)	11 (4,2)
ALT (Alanin-Aminotransferase)	4 (1,6)	11 (4,2)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,4)	8 (3,1)
Augenerkrankungen		
Sehverschlechterung	1 (0,4)	15 (5,8)

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Sehschärfe vermindert	0	4 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen		
Halluzination	1 (0,4)	11 (4,2)
Halluzination, optisch	0	9 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums		
Dyspnoe	8 (3,1)	2 (0,8)

1: Dargestellt sind nur die Systemorganklassen (und die maßgeblichen bevorzugten Begriffe), in denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab.

Für die Gesamtwertung des Nutzen-Risiko-Profils von Isavuconazol (Cresemba®) ist neben der Betrachtung der Sicherheitsaspekte auch die Beurteilung der Wirksamkeit notwendig. In der Studie SECURE wurde die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) hinsichtlich der Gesamtmortalität konfirmatorisch gezeigt. Außerdem war die Morbidität (Klinisches Ansprechen) von Isavuconazol vergleichbar mit der von Voriconazol. Die Wirksamkeit von Isavuconazol (Cresemba®) in Patienten mit Mukormykose wurde in der Studie VITAL nachgewiesen.

Mit Nicht-Unterlegenheit in den Wirksamkeitsendpunkten und Überlegenheit in den Sicherheitsendpunkten weist Isavuconazol (Cresemba®) in der Gesamtschau ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis als die bisherige Standardtherapie Voriconazol auf.

Die Nichtunterlegenheit in der Gesamtmortalität im Vergleich zu Voriconazol konnte sowohl in der myITT-Population als auch in der ITT-Population gezeigt werden. Die Ergebnisse lassen keine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

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.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten der Zusatznutzen von Isavuconazol nicht quantifizieren.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

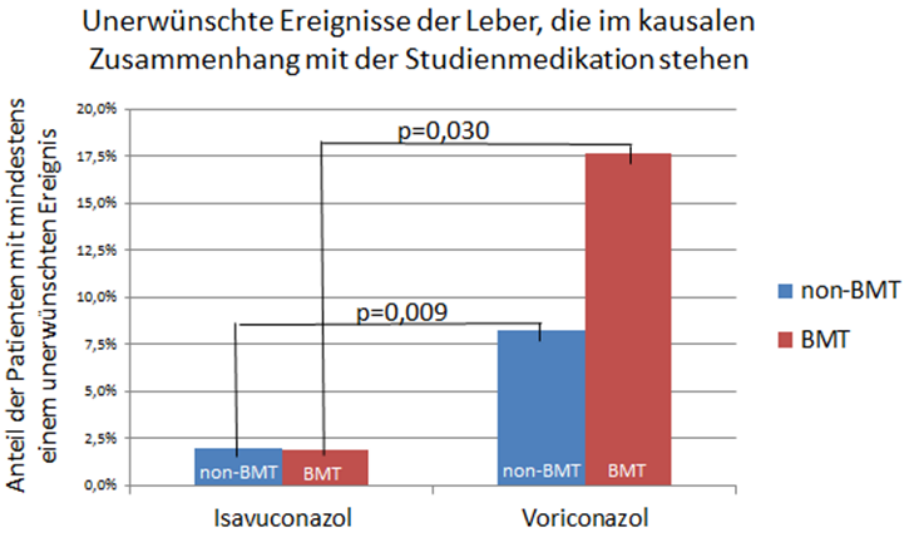
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Vorteile von Isavuconazol (Cresemba®) hinsichtlich der Hepatotoxizität, insbesondere bei Patienten mit vorangegangener Knochenmarktransplantation Die unerwünschten Ereignisse der Leber sind im klinischen Alltag von zentraler Bedeutung, da sie das therapeutische Management der vorliegenden Grunderkrankung erschweren, z.B. die Einleitung einer Chemotherapie oder immunsuppressiver Therapie nach einer Knochenmarktransplantation. Das vorteilhafte Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse der Leber (siehe Abschnitt 2, Tabelle 1) erlaubt es dem behandelnden Arzt häufig das Therapieregime für die Behandlung der Grunderkrankung beizubehalten. Ein besonders betroffenes Kollektiv bilden die Patienten mit invasiver Aspergillose und vorangegangener Knochenmarktransplantation, welches ca. 20% aller Patienten mit invasiver Aspergillose ausmacht [9-12]. Diese Teilpopulation der Patienten weist ein besonders hohes Lebertoxizitätsrisiko aufgrund der zuvor erhaltenen myeloablativen Chemotherapie (Konditionierung) auf. Eine Medikamenten-assoziierte Leberschädigung tritt bei diesen Patienten, die zahlreiche zusätzliche Komedikationen erhalten, besonders häufig auf. In der Literatur wird für dieses Patientenkollektiv eine Therapieabbruchrate von 17,5% unter Voriconazol-Behandlung aufgrund von Leber-assoziierten unerwünschten Ereignissen berichtet [13]. Zudem ist die arzneimittelinduzierte Lebertoxizität klinisch schwer von einer Graft-versus-Host Erkrankung (Abstoßungsreaktion) der Leber zu unterscheiden, was den behandelnden Arzt zu	Bei der Betrachtung der Safety-Population der Studie SECURE besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der SOC ‚Erkrankung der Leber und Gallenblase'. Der Unterschied ist 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. In der Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation ergaben sich in den Gesamtraten der UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
invasiver Diagnostik und potenziell schwerwiegenden klinischen Entscheidungen (Einleitung einer intensivierten Immunsuppression) zwingen kann. Im Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung hat Basilea eine Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse „Lebererkrankungen“ für die Teilpopulation der Patienten mit vorangegangener Knochenmarktransplantation[2] in der Studie SECURE präsentiert. Aus dieser Auswertung wird deutlich, dass diese Teilpopulation besonders von dem vorteilhaften Sicherheitsprofil hinsichtlich einer reduzierten Lebertoxizität profitiert (Abbildung 3).	

[2] Knochenmarktransplantation war ein vordefinierter Stratifizierungsfaktor in der Studie SECURE.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 3: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Leber, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand - dargestellt für die Teilpopulationen der Patienten mit und ohne vorangegangene Knochenmarktransplantation. Quelle: eigene Darstellung, Basilea. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse, inklusive der Angaben zum relativen Risiko sowie der zugehörigen p-Werte und Konfidenzintervalle, befindet sich ergänzend in der Tabelle 2 (siehe Anhang).	In der Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation ergaben sich in den Gesamtraten der UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie der Abbildung 3 zu entnehmen ist, war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Leber, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, in beiden Teilpopulationen (mit und ohne vorheriger Knochenmark-transplantation) unter Isavuconazol-Behandlung signifikant geringer (non-BMT: RR=0,24; 95% KI=[0,08; 0,70]; p=0,009 bzw. BMT: RR=0,10; 95% KI=[0,01; 0,80] p=0,030) als unter Voriconazol-Behandlung. Vergleicht man ferner die Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Leber, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, unter Isavuconazol-Behandlung bei Patienten mit und ohne vorangegangene Knochenmarktransplantation, so sind diese für beide Teilpopulationen vergleichbar (2,0% vs. 1,9%). Unter der Voriconazol-Behandlung war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Leber, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, unter den Patienten mit einer vorangegangener Knochenmarktransplantation deutlich höher als bei Patienten ohne Knochenmarktransplantation (8,2% vs. 17,6%, p=0,065). Diese Auswertung macht deutlich, dass die besonders vulnerable Patientenpopulation, die eine Knochenmarktransplantation durchlaufen hat, unter Voriconazol-Behandlung besonders gefährdet ist, Nebenwirkungen der Leber zu entwickeln. Die Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) ist für diese Patienten besonders vorteilhaft. **4. Vorteile von Isavuconazol (Cresemba®) für Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung**	Als patientenrelevant wird das Auftreten aller unerwünschter Ereignisse bewertet. Unerwünschte Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden daher nicht gesondert zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation ergaben sich in den Gesamtraten der UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine Betrachtung der gemäß den Zulassungen von Isavuconazol und Voriconazol zugelassenen Populationen, Kontraindikationen

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Anteil der Patienten mit invasiver Aspergillose und schwerer und mittlerer Nierenfunktionsstörung wird auf bis zu 30% geschätzt, abhängig von der der Auswertung zugrunde gelegten Kreatinin-Clearance-Rate [14, 15]. Ein weiterer therapeutisch bedeutsamer Vorteil von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol besteht in der Möglichkeit eines uneingeschränkten Therapieeinsatzes von sowohl oralen als auch intravenösen Darreichungsformen bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung. Im Gegensatz hierzu darf intravenöses Voriconazol nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Arzt bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden. Dies beruht auf dem Löslichkeitsvermittler Cyclodextrin (SBECD) in der intravenösen Formulierung von Voriconazol, welcher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erheblicher Akkumulation führen kann und potenziell nephrotoxisch ist[3]. Diesbezüglich enthält die Voriconazol Fachinformation die folgenden Einschränkungen [17]: <u>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u> *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion* Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min) kommt es zu einer Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD. Diese Patienten sollten vorzugsweise mit oralem Voriconazol behandelt werden, es sei denn, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung bei einem derartigen Patienten die intravenöse Gabe von Voriconazol begründet. Die Serumkreatininwerte sollten bei diesen	und Warnhinweisen zeigt ein differenziertes Bild mit Einschränkungen und spezifischen Warnhinweisen bei bestimmten Patientenkollektiven für beide Wirkstoffe. Beispielsweise gelten für Voriconazol Einschränkungen bei Patienten bei der Behandlung niereninsuffizienter Patienten.

[3] Die intravenöse Formulierung des generischen Voriconazol enthält Hydroxypropylbetadex und ist zur Anwendung bei Patienten, mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Hämodialyse bekommen, nicht empfohlen [16].

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten engmaschig überwacht werden, und im Falle eines Anstiegs sollte der Wechsel zur oralen Voriconazol-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Voriconazol wird mit einer Clearance von 121ml/min hämodialysiert. In einer 4-stündigen Hämodialyse wird Voriconazol nicht ausreichend eliminiert, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Das intravenöse Vehikel SBECD wird mit einer Clearance von 55ml/min hämodialysiert. <u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> *Nebenwirkungen an den Nieren* Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel und leiden an Begleiterkrankungen, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen können (siehe Abschnitt 4.8). *Kontrolle der Nierenfunktionsparameter* Die Patienten müssen im Hinblick auf das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen überwacht werden. Dies sollte Laboruntersuchungen, vor allem Serumkreatinin, einschließen. Isavuconazol (Cresemba®) dagegen ist ein stark wasserlösliches Prodrug und die intravenöse Formulierung von Isavuconazol enthält kein Cyclodextrin und keine anderen potenziell nephrotoxischen Inhaltsstoffe. Die Fachinformation von Isavuconazol (Cresemba®) enthält keine Einschränkungen bezüglich der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, ferner heißt es [18]: <u>Abschnitt 5.2. Pharmakologische Eigenschaften</u>	Beispielsweise gelten für Voriconazol Einschränkungen bei Patienten bei der Behandlung niereninsuffizienter Patienten. 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.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nierenfunktionsstörung Bei Probanden mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich der allgemeinen Cmax und AUC von Isavuconazol beobachtet. Von den 403 Patienten, die in den Phase-3-Studien Cresemba® erhielten, wiesen 79 (20 %) eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von weniger als 60 ml/min/1,73 m2 auf. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.	Für Voriconazol gelten gemäß der Zulassung Einschränkungen bei Patienten unter Arzneimitteltherapie mit Cytochrom-P450-Interaktionspotenzial.
5. Geringere Arzneimittelwechselwirkungen im Vergleich zu Voriconazol Bei der Behandlung der invasiven Aspergillose spielen die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimittel im Behandlungsalltag eine wichtige Rolle, da in der Regel immunsupprimierte Patienten (z. B. nach Organ-, Knochenmark-, Stammzelltransplantation) mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung von invasiven Pilzinfektionen betroffen sind, die zahlreiche Komedikationen erhalten. Die bei der allogenen Stammzelltransplantation verwendeten Immunsuppressiva weisen eine geringe therapeutische Breite auf. Schwankungen der Immunsuppressiva-Blutspiegel erhöhen das Risiko einer Abstoßungsreaktion und das Risiko von Nebenwirkung durch die Immunsuppressiva (z.B. Nieren- und Neurotoxizität bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie der transplantations-assoziierten Mikroangiopathie). Immunsupprimierte Patienten mit einer Organ- oder Stammzelltransplantation könnten bei der Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) von einer geringeren Wechselwirkung mit	Diese Besonderheiten haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens (s.o.).

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Ciclosporin profitieren und somit einem geringeren Risiko einer Abstoßungsreaktion ausgesetzt sein. Ein weiteres Beispiel stellt Sirolimus dar, ein Immunsuppressivum, das zur Verhinderung einer Organabstoßung nach Nierentransplantationen eingesetzt wird. Die gleichzeitige Verabreichung von Voriconazol erhöht die Konzentration von Sirolimus um das 10-fache und ist daher kontraindiziert [17, 19]. Im Gegensatz dazu wurde unter Verwendung von Isavuconazol (Cresemba®) nur eine 1,8-fache Steigerung der Sirolimus-Exposition beobachtet und daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Isavuconazol (Cresemba®) und Sirolimus möglich. Aufgrund der potenziellen Wechselwirkungen mit Sirolimus wird eine Überwachung des Blutspiegels von Sirolimus entsprechend der klinischen Praxis empfohlen und, falls erforderlich, die Dosis von Sirolimus angepasst [20]. *Weiterbehandlung (ambulant)* **6. Einfache und verlässliche Umstellung von der intravenösen auf die orale Weiterbehandlung** Die Pharmakokinetik sowohl der oralen als auch der intravenösen Darreichungsform von Isavuconazol (Cresemba®) ist linear und proportional zu der verabreichten Dosis. Die intravenöse und die orale Gabe sind untereinander austauschbar, wodurch eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsformen problemlos möglich ist, wenn dies klinisch indiziert ist. Dies spielt besonders für die oft notwendige ambulante Weiterbehandlung nach stationärer Therapie eine große Rolle. Darüber hinaus ist die Therapieinitiierung auch mit der oralen Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®) möglich.	Eigenschaften der Applikation oder der Dosierung, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens. Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Diese Besonderheiten haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Voriconazol dagegen weist nichtlineare pharmakologische Eigenschaften auf, sodass eine Dosiserhöhung zu überproportionalen Blutspiegeln führen kann und die Risiken hinsichtlich der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und das Auftreten von Nebenwirkungen steigert. Daher ist laut Fachinformation von Voriconazol aufgrund der Wechselwirkungen eine engmaschige Überwachung klinischer und/ oder biologischer Parameter erforderlich [17, 19]. Die konstante Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von Isavuconazol (Cresemba®) erlaubt eine unkomplizierte ambulante Weiterbehandlung der invasiven Pilzerkrankungen und stellt hiermit einen weiteren Vorteil gegenüber Voriconazol dar.	
Fazit Insgesamt lässt sich sagen, dass die oben genannten Vorteile von Isavuconazol (Cresemba®) den behandelnden Arzt bei der Behandlung des Patienten weniger einschränkt, während die Behandlung mit Voriconazol auf Grund der oben aufgeführten Einschränkungen und Nebenwirkungen in vielen Situationen eine aufwendige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich macht. Wie oben dargestellt ist, weist Isavuconazol (Cresemba®) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei der Behandlung von Patienten mit invasiver Aspergillose auf, insbesondere hinsichtlich der relevanten Vermeidung zum Teil schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsamer Vermeidung anderer Nebenwirkungen, was die Definition	Eigenschaften der Applikation oder der Dosierung, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens. Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten kein quantifizierbarer Zusatznutzen von Isavuconazol ableiten. 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

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eines **beträchtlichen Zusatznutzens** nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV erfüllt. Im Anwendungsgebiet der Mukormykose für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, ist Isavuconazol (Cresemba®) die einzige zugelassene medikamentöse Therapie. Isavuconozol (Cresemba®) ist zudem die einzige Therapie der Mukormykose, welche oral gegeben werden kann. Weiterhin ist Isavuconazol (Cresemba®) nicht nephrotoxisch. Dies ist ein erheblicher Vorteil gegenüber Amphotericin B, da Patienten mit Mukormykose oftmals über einen längeren Zeitraum eine wirksame antimykotische Therapie benötigen, z.B. im Rahmen einer dauerhaften immunsuppressiven Therapie nach Knochenmarktransplantation. Wie im Modul 4B Dossier zur Nutzenbewertung beschrieben, wird im Anwendungsgebiet Mukormykose mit Isavuconazol (Cresemba®) eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (deutliche Reduktion der Sterblichkeitsrate) und somit eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht. Es ergibt sich somit unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Mukormykose gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Isavuconazol (Cresemba®).	§ 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. 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16, Tabelle Fuß-note 3 G-BA	<u>Anmerkung: Subgruppenanalysen in der Studie SECURE</u> Fußnote: „Im Dossier, nicht aber im SAP aufgeführt." <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fußnote streichen. <u>Begründung:</u> Wie im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie SECURE beschrieben (siehe Abschnitt 3.3), waren die Merkmale geografische Region, allogene Knochenmarktransplantation und unkontrollierte Malignität Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung. Darüber hinaus sah der SAP die Darstellung der Ergebnisse für diese Subgruppen vor [21]. So heißt es im Abschnitt 7.4.1. – *Analysis of primary efficacy endpoint* des SAP: „*This endpoint will be further summarized by the crude rates for each treatment group for the following levels of strata:* • *By geographical regions: North America, Western Europe (including Australia, New Zealand), and Other,* • *By Allogeneic BMT status: Yes vs. No,* • *By Uncontrolled Malignancy status: Yes vs. No.*	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergibt sich keine Konsequenz für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Studienbericht zur Studie SECURE zeigt die entsprechenden Daten in Tabellen 27, 31.	
S. 22-23, Tab. 5 Population, G-BA	<u>Anmerkung: Einschlusskriterien der Studie VITAL:</u> In der Tabelle 5 der Nutzenbewertung gibt der G-BA die wesentlichen Einschlusskriterien der Studie VITAL wie folgt wieder: „Patienten folgender Subgruppen (u. a.): • Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose, die zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) hatten, die als berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min definiert war. • Patienten mit (entsprechend EORTC/MSG-Definition) nachgewiesener oder Kultur-positiver wahrscheinlicher IFD, die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze verursacht wurde mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die einer Primärtherapie zum Zeitpunkt der Einschreibung bedurften. • Patienten, die eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Zygomykose mit und ohne Nierenfunktionsstörung hatten und für die	

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Primärtherapie erforderlich war. Zygomykose wurde durch Erregerkultur oder Histologie/Zytologie dokumentiert“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Weitere Subgruppen konnten eingeschlossen werden und sind zu ergänzen: • Patienten mit (entsprechend EORTC/MSG Definition) nachgewiesener oder Kultur-positiver wahrscheinlicher IFD, die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphen Pilze verursacht wurde (d. h. andere als Aspergillus fumigatus oder Candida-Arten), mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die **refraktär** auf die aktuelle Behandlung waren, definiert als: – Klare Dokumentation des Fortschreitens der Krankheit. – Nichterreichen der klinischen Verbesserung trotz Einnahme von antimykotischen Standardtherapie für mindestens 7 Tage. • Patienten mit (entsprechend EORTC/MSG Definition) nachgewiesener oder Kultur-positiver wahrscheinlicher IFD, die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphen Pilze verursacht wurde (d. h. andere als Aspergillus fumigatus oder Candida-Arten), mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Die Evidenzgrundlage wird insgesamt als limitiert bewertet. Es ergibt sich daher keine Konsequenz für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dialyse), die **intolerant** gegenüber der aktuellen Behandlung waren, zum Beispiel: – Eine Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Werts höher als die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) innerhalb von 48 Stunden. – Serum-Kreatinin > 2,0 mg/ml trotz aktueller Behandlung mit Polyen oder i.v. Voriconazol. – Weitere wichtige arzneimittelbedingte unerwünschte Reaktionen auf das derzeitige Antimykotikum, was zur Absetzung der Behandlung führt, z. B. Persistenz von Sehstörungen, allergische Reaktionen, Phototoxizität oder schwere Infusionsreaktion (hypertensive Krise, Schüttelfrost oder Schock). – Nichterreichen (dokumentiert) der notwendigen Blutspiegel von Posaconazol, Voriconazol oder Itraconazol <u>Begründung:</u> Aus der Darstellung des G-BA geht nicht hervor, dass auch die Patienten, die refraktär oder intolerant auf die vorherige antimykotische Therapie waren, in die Studie VITAL eingeschlossen werden konnten [22]. Diese Subpopulation ist jedoch für das Anwendungsgebiet B von zentraler Bedeutung.	

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Tabelle 5 Fuß-note 3 G-BA	<u>Anmerkung: Subgruppenanalysen in der Studie VITAL:</u> Fußnote: „Im Dossier, aber nicht im SAP aufgeführt“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fußnote streichen. <u>Begründung:</u> Die Präsentation der Daten zu den Endpunkten für die Subgruppen nach Nierenfunktion (eingeschränkt: ja/nein) und nach Therapiestatus (primär, refraktär, intolerant) war im SAP der Studie VITAL vorgesehen Wie im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie VITAL beschrieben (siehe Abschnitt 7.1.2) werden die Ergebnisse zu den Endpunkten sowohl für die Gesamtpopulation als auch – wenn geeignet – für die Subgruppen nach Nierenfunktion (eingeschränkt: ja/nein) und nach Therapiestatus (primär, refraktär, intolerant) dargestellt [23]. *„Summary tables will display a total column to summarize all subjects in a particular analysis set. When appropriate, summary tables will also present data by subgroups determined by renal status (renally impaired / not renally impaired) or prior therapy status (primary therapy /refractory / intolerant).”*	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Die Evidenzgrundlage wird insgesamt als limitiert bewertet. Es ergibt sich daher keine Konsequenz für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Zeilen 3-6, G-BA	<u>Anmerkung: Baseline Charakteristika der Studien aus der Literaturrecherche (historische Kontrolle)</u> „Die Baseline-Charakteristika der historischen Kontrolle wurden vom pU nicht dargelegt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob das Patientenkollektiv der historischen Kontrolle mit der Studienpopulation der Studie VITAL vergleichbar ist." <u>Begründung:</u> Wie im Modul 4B, Abschnitt 4.5.2. des Dossiers zur Nutzenbewertung beschrieben, wurden vier Studien mittels systematischer Literaturrecherche identifiziert, die zum Vergleich der Sterblichkeitsraten als historische Kontrolle herangezogen wurden [4, 5, 24, 25]. Die Publikationen enthalten Angaben zum Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und teilweise auch zu der Lokalisation der invasiven Pilzerkrankung für die Gesamtpopulationen der Studie. Diese Charakteristika stehen nicht im Widerspruch zu den Patientencharakteristika in der Studie VITAL. Relevant für den Vergleich mit der Studie VITAL ist aber nur eine Teilpopulation der Patienten: diejenigen, die keine antimykotische Therapie erhalten haben oder ausschließlich mittels chirurgischer Resektion behandelt wurden. Für diese Patienten sind die Baseline-Charakteristika in den entsprechenden Publikationen nicht explizit dargestellt. Auf die Limitationen der Publikationen wurde bereits im Dossier hingewiesen. Somit ist	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

Stellungnehmer: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Seite, Zeile *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Darstellung der Baseline-Charakteristika anhand der Publikationen für die relevante Teilpopulation nicht möglich.	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.
S. 66, Zeilen 2-3 G-BA	<u>Anmerkung: Definition der ITT- und der mITT-Population</u> „Die ITT- und mITT-Populationen umfassten Patienten mit Infektionen durch weitere Schimmelpilzarten“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die ITT- und mITT-Populationen umfassten mitunter Patienten mit weiteren Schimmelpilzarten und Patienten mit wahrscheinlicher invasiver Pilzerkrankung. <u>Begründung:</u> Die ITT-Population der Studie SECURE umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit handelt es sich um Patienten mit *möglicher, wahrscheinlicher* oder *nachgewiesener* invasiver Pilzerkrankung. Die mITT-Population umfasst die Patienten der ITT-Population mit *wahrscheinlicher* oder *nachgewiesener* invasiver Pilzerkrankung.	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.

Anhang

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit (BMT) und ohne (non-BMT) vorangegangener Knochenmarktransplantation

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl der Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
BMT[a]	Isavuconazol (n=54)	6 (11,1)	0,44 [0,18; 1,06] 0,067
	Voriconazol (n=51)	13 (25,5)	
Non-BMT[b]	Isavuconazol (n=203)	17 (8,4)	0,60 [0,34; 1,06] 0,078
	Voriconazol n=208)	29 (13,9)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
BMT[a]	Isavuconazol (n=54)	1 (1,9)	0,31 [0,03; 2;93] 0,310
	Voriconazol (n=51)	3 (5,9)	
Non-BMT[b]	Isavuconazol (n=203)	2 (1)	0,68 [0,12; 4,05] 0,675
	Voriconazol (n=208)	3 (1,4)	
Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades			
BMT[a]	Isavuconazol (n=54)	4 (7,4)	0,47 [0,15; 1,47] 0,196
	Voriconazol (n=51)	8 (15,7)	
Non-BMT[b]	Isavuconazol (n=203)	13 (6,4)	0,67 [0,34; 1,30] 0,235
	Voriconazol (n=208)	20 (9,6)	
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen			
BMT[a]	Isavuconazol (n=54)	1 (1,9)	0,10 [0,01; 0,80] 0,030
	Voriconazol (n=51)	9 (17,6)	
Non-BMT[b]	Isavuconazol (n=203)	4 (2,0)	0,24 [0,08; 0,70] 0,009
	Voriconazol (n=208)	17 (8,2)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten			
BMT[a]	Isavuconazol (n=54)	0 (0)	-
	Voriconazol (n=51)	3 (5,9)	
Non-BMT[b]	Isavuconazol (n=203)	1 (0,5)	0,34 [0,04; 3,26] 0,350
	Voriconazol (n=208)	3 (1,4)	

RR: Relatives Risiko
[a]: Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation, a priori definierter Stratifizierungsfaktor
[b]: Subpopulation der Patienten der ITT-Population ohne vorherige Knochenmarktransplantation, a priori definierter Stratifizierungsfaktor

Literaturverzeichnis

1. **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. (2008): 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 46:1813-21.**

2. **Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP (2012): Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 54 Suppl 1:S23-34.**

3. **Marty FM, Cosimi LA, Baden LR (2004): Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. The New England journal of medicine; 350(9):950-2.**

4. **Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. (2005): Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 41(5):634-53.**

5. **Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. (2011): Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 17(12):1859-67.**

6. **European Medicines Agency (2015): Assessment report - Cresemba. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf.**

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Isavuconazol. [Zugriff: 15.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1226/2016-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Isavuconazol.pdf.**

8. **European Medicines Agency (2015): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 1-3 September 2015. [Zugriff: 25.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500195986.pdf.**

9. **Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. (2002): Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. The New England journal of medicine; 347(6):408-15.**

10. **Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, Sonet A, Gadisseur A (2012): An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology; 31(6):1173-9.**

11. **Astellas Pharma Global Development Inc., Basilea Pharmaceutica Ltd (2014): Clinical Study Report - A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate**

Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi, pages 82-85.

12. **Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. (2016): 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; 387(10020):760-9.**
13. **Amigues I, Cohen N, Chung D, Seo SK, Plescia C, Jakubowski A, et al. (2010): Hepatic safety of voriconazole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation; 16(1):46-52.**
14. **Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Ame S, Fohrer C, et al. (2008): Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 47(9):1176-84.**
15. **Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. (2010): Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 50(12):1559-67.**
16. **Fresenius Kabi Limited (2015): Summary of Product Characteristics: Voriconazole 200 mg powder for solution for infusion.**
17. **Pfizer Ltd (2002): Vfend® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Vfend® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.**
18. **Basilea Medical Ltd (2015): Isavuconazol (Cresemba®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.**
19. **Pfizer Ltd (2002): Vfend® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.**
20. **Pfizer Ltd (2001): Rapamune® 0,5mg, 1mg, 2mg überzogene Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.**
21. **Astellas Pharma Global Development Inc. (2013): Statistical Analysis Plan - A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi (9766-CL-0104), Section 7.4.1.**
22. **Astellas Pharma Global Development Inc., Basilea Pharmaceutica International Ltd (2014): Clinical Study Report - Open-Label Study of Isavuconazole in the Treatment of Patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Moulds, Yeasts or Dimorphic Fungi, Section 5.2.2.**
23. **Astellas Pharma Global Development Inc. (2013): Statistical Analysis Plan - Open label study of Isavuconazle in the treatment of patients with aspergillosis and renal impairment or of patients with fungal disease caused by rare molds, yeast or dimorphic fungi (9766-CL-0103), Section 7.1.2.**
24. **Gupta KL, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Jha V, Radotra BD, et al. (1999): Renal zygomycosis: an under-diagnosed cause of acute renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation; 14(11):2720-5.**

25. Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, et al. (2009): Zygomycosis in Italy: A survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). Journal of Chemotherapy; 21(3):322-9.

7.2 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	7. März 2016
Stellungnahme zu	Isavuconazol
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Isavuconazol ist ein neues Arzneimittel zur Behandlung invasiver Aspergillus-Infektionen und zur Behandlung der Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Isavuconazol hat den Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status). Entsprechend den Regularien der frühen Nutzenbewertung wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA hat den Bericht zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Klassifizierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind: • Erfreulicherweise liegen für die Indikation „invasive Aspergillus-Infektion“ Ergebnisse einer großen, multizentrischen Phase-III-Studie vor, publiziert in einem Peer-Review-Journal. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht den deutschen Leitlinien. • Isavuconazol ist dem Voriconazol-Kontrollarm gleichwertig in Bezug auf die Mortalität, das klinische Ansprechen und die Rate kompletter Remissionen.	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). 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. In keinem der Endpunkte ‚Gesamtrate UE‘, ‚Schwerwiegende UE‘ und ‚UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte‘

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Isavuconazol führt zu signifikant weniger hepatobiliären, okulären und dermatologischen Nebenwirkungen. Die therapiebedingten Abbruchraten waren in beiden Studienarmen gleich hoch. • Bei Patienten mit Mukormykose und Kontraindikationen gegen den Einsatz von Amphotericin B – Lipidformulierungen entsprechen Mortalität und klinische Ansprechraten den Daten aus historischen Kontrollen und aus Registern. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils ist Isavuconazol eine willkommene Bereicherung in der Therapie von immunsupprimierten Patienten mit invasiven Pilzinfektionen, bei denen aufgrund hoher Mortalität und nebenwirkungsbelasteten Arzneimitteln weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht.	ergaben sich in der myITT-Population signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Bewertung bei Patienten mit Mukormykose 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.
2. Einleitung Invasive Pilzinfektionen sind eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Krebspatienten unter intensiver Chemotherapie und nach allogener Stammzelltransplantation. Schwierigkeiten in der frühzeitigen Diagnose von invasiven Pilzinfektionen tragen zur ungünstigen Prognose der Patienten bei. In den letzten Jahren haben neue Antimykotika die Behandlungsoptionen deutlich verbessert. Die Differenzialtherapie orientiert sich an den nachgewiesenen oder vermuteten Pilzerregern, den individuellen Risikofaktoren und an der klinischen Manifestation. Bei vielen Patienten beginnt die Erkrankung als Fieber ungeklärter Ursache (FUO) und wird zunächst empirisch behandelt [1]. Eine weitere Strategie zur Verbesserung der Prognose ist die medikamentöse Prophylaxe [2].	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Trotz einiger Fortschritte ist die erfolgreiche Therapie der invasiven Aspergillus-Infektion weiterhin eine große Herausforderung. Hier besteht ein nicht gedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft neben der Wirksamkeit neuer Arzneimittel auch die Reduktion der belastenden, oft therapiebegrenzenden Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Antimykotika.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A. Invasive Aspergillus-Infektion **A. 3. Stand des Wissens** Über viele Jahrzehnte stand mit Amphotericin B nur ein einziges, wirksames, aber mit erheblichen Nebenwirkungen belastetes Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit invasiver Aspergillus-Infektion zur Verfügung. Diese schwierige Situation hat sich durch die Zulassung mehrerer Substanzen aus der Gruppe der Azole und der Echinocandine verbessert. Eingesetzte und zugelassene Präparate in der Erst- oder Zweitlinientherapie sind Amphotericin B konventionelles Amphotericin B liposomales Amphotericin B Amphotericin B Lipid Complex Azole Isavuconazol Posaconazol Voriconazol Echinocandine Caspofungin	Die Anmerkungen zu möglichen Therapiealternativen werden zur Kenntnis genommen. Vorliegend erfolgt die Bewertung im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose auf Basis einer Studie mit Vergleich gegenüber Voriconazol.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Aufgrund der Datenlage zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit werden Voriconazol oder Lipid-Formulierungen von Amphotericin B für die Erstlinientherapie empfohlen [3]. Die Ergebnisse von randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Therapie bei Patienten mit invasiver Aspergillus-Infektion
<table>
<tr><th>Erstautor / Jahr</th><th>Indikation</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N[1]</th><th>Ansprech-rate (%)</th><th>Komplette Remission (%)</th><th>Mortalität (%)</th></tr>
<tr><td>Her-brecht [4]</td><td>Aspergillen</td><td>Ampho B</td><td>Voriconazol</td><td>277</td><td>31,8 vs 52,8[3]</td><td>16,5 vs 20,8
n. s. [4]</td><td>42,1 vs 29,2
0,59</td></tr>
<tr><td>Marr [5]</td><td>Aspergillen</td><td>Voriconazol + Placebo</td><td>Voriconazol + Anidulafun-gin</td><td>454</td><td></td><td></td><td>27,5 vs 19,3
p = 0,087</td></tr>
<tr><td>SECURE, Maertens [6]</td><td>Aspergillen und Fadenpilze</td><td>Voriconazol</td><td>Isavuconazol</td><td>527</td><td>36 vs 35
n. s.</td><td>12 vs 13
n. s.</td><td>20 vs 19
n. s.</td></tr>
</table></td><td>Vorliegend erfolgt die Bewertung im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose auf Basis einer Studie mit Vergleich gegenüber Voriconazol.

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.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>SECURE, Dossier</td><td>Aspergillen-Infektion gesichert oder wahrscheinlich</td><td>Voriconazol</td><td>Isavuconazol</td><td>231</td><td></td><td></td><td>18,7 vs 22,2
n. s.</td></tr>
</table>
[1] N - Anzahl Patienten; [3] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; [4] n.s. – nicht signifikant;

Die Daten haben zur Zulassung von Isavuconazol (Cresemba®) durch die FDA im März 2015, und durch die EMA im Oktober 2015 geführt. Isavuconazol wird intravenös oder oral appliziert.</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>A. 4. Dossier und Bewertung von Isavuconazol

A. 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund seines Orphan-Drug-Status wurde für Isavuconazol keine zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA festgelegt. Basierend auf den Empfehlungen der Fachgesellschaften sind folgende Arzneimittel für einen Vergleich geeignet:
- Amphotericin B, liposomal
- Voriconazol

Die Wahl von Voriconazol in der Zulassungsstudie entspricht dem Stand des Wissens und der klinischen Praxis.</td><td>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.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A. 4. 2. Studien Die Frühe Nutzenbewertung von Isavuconazol bei der invasiven Aspergillus-Infektion beruht – erfreulicherweise bei einem Arzneimittel für seltene Erkrankungen– auf einer großen, randomisierten Phase-III-Studie, SECURE. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Deutsche Zentren waren an der Studie aktiv beteiligt. Ein Problem bei der invasiven Aspergillen-Infektion ist die Sicherung der Diagnose [7]. Der Goldstandard umfasst die Identifizierung der Erreger auf der Spezies-Ebene und den Nachweis der invasiven Infektion. Da die dazu erforderlichen Untersuchungen bei den schwer kranken Patienten oft nicht durchführ- und zumutbar sind, werden indirekte Hinweise wie die Beurteilung der Infiltration in der Schnittbilddiagnostik oder ein positiver Galactomannan-Test im Serum bzw. in der bronchoalveolären Lavage als Parameter herangezogen. Für klinische Studien wurden deshalb Kriterien zur Klassifikation der invasiven Aspergillus-Infektion mit den Kategorien „nachgewiesen (proven)“, „wahrscheinlich (probable)“ und „möglich (possible)“ definiert. In der Realität ist die Dunkelziffer nicht-diagnostizierter invasive Aspergillus-Infektionen trotz ausgiebiger Diagnostik sehr hoch und wird auf (>50% geschätzt [8, 9]. Häufig wird der mykologische Test durchgeführt, doch selten wird ein positiver Befund nachgewiesen. Zur besseren Beurteilung der Wirksamkeit von Isavuconazol wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers u. a. diese Gruppen gebildet: - Gesamtstudiengruppe (ITT), n = 527 - Subgruppe der Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher, invasiver Aspergillus-Infektion (myITT), n = 231	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). 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 E-ORTC/MSG-Kriterien). Diese Population (ITT) wird ebenfalls betrachtet, um den Bedingungen im klinischen Alltag Rechnung

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zu tragen, die regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis erfordern.
	A. 4. 3. Endpunkte **A. 4. 3. 1. Mortalität** Mortalität ist ein geeigneter Endpunkt für Patienten mit invasiver Aspergillus-Infektion. Allerdings gibt es konkurrierende Gründe für die Sterblichkeit aufgrund der schweren Grundkrankheiten und aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen der durchgeführten Therapie. In SECURE hatten >80% der Patienten eine hämatologische Grunderkrankung, davon mehr als die Hälfte eine akute Leukämie. Ein Fünftel der Patienten war allogen stammzelltransplantiert. Mortalität war primärer Endpunkte von SECURE. Das Design der Studie war auf den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Kontrollarm angelegt. Die Mortalität nach 42 Tagen war in beiden Studienarmen gleich. Die Analyse nach vermutlich durch die Aspergillus-Infektion verursachten Todesfällen zeigt ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Weitere Berechnungen ergeben keinen Hinweis auf eine Überlegenheit von Isavuconazol.	Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Die Ergebnisse der Studie SECURE zur Mortalität lassen keine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A. 4. 3. 2. Morbidität **A. 4. 3. 2. 1 Remissionsrate** Die Unsicherheit in der Diagnostik setzt sich in den Remissionskriterien fort, siehe Kapitel A. 4. 2. Ein klinisches Ansprechen wurde in der Gesamtstudie im Isavuconazol-Arm bei 67,6% und im Voriconazol-Arm bei 70,2% der Patienten erreicht. Die Ergebnisse sind statistisch nicht unterschiedlich. Eine komplette Remission wurde mit 12% im Isavuconazol- und mit 10% im Voriconazol-Arm nur bei relativ wenigen Patienten innerhalb der Beobachtungszeit der Studie erreicht. Auch die Ergebnisse zu klinischen, radiologischen oder mykologischen Remissionen waren in den beiden Armen nicht unterschiedlich. In der myITT-Gruppe waren die klinischen Ansprechraten mit 63,2% im Isavuconazol-Arm und 66,7% im Voriconazol-Arm vergleichbar.	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.
	A. 4. 3. 2. 2. Lebensqualität Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.	Zutreffend.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A 4. 3. 3. Nebenwirkungen Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Gesamtstudiengruppe bei 52,1 vs 57,7% und in der myITT Gruppe bei 57,7 vs 65,7% auf. Signifikante Unterschiede zugunsten von Isavuconazol fanden sich insbesondere bei der Hepatotoxizität, bei Hautveränderungen wie Exanthem, und bei Nebenwirkungen am Auge wie Verschlechterung des Sehvermögens. Die Rate von Therapieabbrüchen war in beiden Studienarmen gleich.	In keinem der Endpunkte ‚Gesamtrate UE', ‚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 SOC-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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B. Mukormykose **B. 3. Stand des Wissens** Invasive Mukormykosen (ältere Bezeichnung: Zygomykose) sind eine seltene, lebensbedrohliche, infektiöse Komplikation bei immunsupprimierten Patienten. Typische Lokalisationen bei immunsupprimierten Patienten sind Lunge und Nasennebenhöhlen, seltener ZNS, andere Manifestationen oder eine disseminierte Erkrankung. Die Inzidenz ist im letzten Jahrzehnt gestiegen [10]. Die Mortalität ist in den publizierten Fallserien sehr unterschiedlich, im Mittel liegt sie bei etwa 50%. Die Therapie umfasst chirurgische Maßnahmen und die systemische antimykotische Therapie [3, 11]. In der Erstlinientherapie wird Amphotericin B in Lipidformulierung empfohlen. Alternative bei Kontraindikationen oder Therapieunversagen ist Posaconazol. Daten randomisierter Studien zum direkten Vergleich von Antimykotika liegen bei Mukormykosen nicht vor. Eine gute Übersicht über Vorkommen und Verlauf geben die Auswertungen des Fungiscope-Registers, die auch von der FDA bei Bewertung der Zulassungsdaten von Isavuconazol herangezogen wurden [12].	Die Anmerkungen zu möglichen Therapiealternativen werden zur Kenntnis genommen.
	B. 4. Dossier und Bewertung von Isavuconazol **B. 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Aufgrund seines Orphan-Drug-Status wurde für Isavuconazol keine zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA festgelegt. Basierend auf den Empfehlungen der Fachgesellschaften wäre bei Patienten mit Kontraindikationen gegen den Einsatz von Amphotericin B-Formulierungen oder nach deren	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versagen das Azol Posaconazol möglicherweise geeignet. Allerdings ist die Datenbasis für die Wirksamkeit dieses Antimykotikums in der Erstlinientherapie schmal [13]. In Deutschland gibt es kein Arzneimittel, das ausdrücklich für die Therapie der Mukormykose zugelassen ist. Amphotericin B-Formulierungen sind für die Therapie von Organmykosen und generalisierten Mykosen zugelassen, in der Spezifizierung (Candida-Mykosen, Cryptococcose, Aspergillose, Coccidioidomykose, Histoplasmose, Nordamerikanische Blastomykose, Paracoccidioidomykose (Südamerikanische Blastomykose)) ist die Mukormykose nicht aufgeführt.	
	B. 4. 2. Studien Die Frühe Nutzenbewertung von Isavuconazol bei der Mukormykose beruht auf einer einarmigen, offenen Studie, VITAL. Eine Teilpopulation in dieser Studie waren 37 Patienten mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Mukormyykose. Innerhalb dieser in sich heterogenen Patientengruppen waren 16 Patienten refraktär oder intolerant gegen die bisherige Behandlung. Sie entsprechen dem Anwendungsgebiet der Zulassung von Isavuconazol.	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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B. 4. 3. Endpunkte **B. 4. 3. 1. Mortalität** Mortalität ist ein geeigneter Endpunkt für Patienten mit Mukormykose. In der Subgruppe der Amphotericin-B-refraktären oder –intoleranten Patienten lag die Mortalität bei 43,8%. Dieser Wert ist vergleichbar mit historischen Kontrollen und Registerdaten.	Bis Tag 84 verstarben 7 von 16 (43,8%) Patienten der mITT-Mucorales-Population, die auf eine vorherige Behandlung refraktär oder intolerant waren.
	B. 4. 3. 2. Morbidität **B. 4. 3. 2. 1 Remissionsrate** Ein klinisches Ansprechen wurde in Gesamtstudienpopulation bei 54%, in der zulassungsrelevanten Subgruppe bei 54,5% der Patienten erreicht.	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.
	B. 4. 3. 2. 2. Lebensqualität Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.	Zutreffend.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B. 4. 3. Nebenwirkungen Bezüglich der Nebenwirkungen gibt es keine Hinweise auf spezifische unerwünschte Ereignisse, die nur oder gehäuft in der Mukormykose-Gruppe aufgetreten sind. Zur Beurteilung der Toxizität von Isavuconazol verweisen wir auf Kapitel A. 4. 3. mit der deutlich breiteren Datenbasis.	Für die bewertungsrelevanten Patienten (n=13) liegen keine auswertbaren Daten zu den Sicherheitsendpunkten vor.
	5. Zusammenfassung Isavuconazol ist eine Bereicherung in der Therapie von Patienten mit invasiven Aspergillen-Infektionen. Die Wirksamkeit entspricht derjenigen von Voriconazol, die Verträglichkeit ist deutlich besser. Ob Isavuconazol so wirksam ist wie die Kombination von Voriconazol mit einem Echinocandin, ist offen. Solche Kombinationen werden in Studien getestet, sind aber in Deutschland nicht zugelassen. Die fehlende Erhebung von Daten zur Lebensqualität ist ärgerlich. Isavuconazol ist das erste Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung in Deutschland für Patienten mit Mukormykose. Die Datenbasis mit 16 zulassungskonformen Patienten in dieser Indikation ist schmal.	Ein Zusatznutzen liegt in beiden Anwendungsgebieten vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

1. Maschmeyer G et al.: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Oncol 26:21-33, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdu192
2. Tacke D et al.: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. 2014 Update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Hematol 93:1449-1456, 2014. DOI: 10.1007/s00277-014-2108-y
3. Mousset S et al.: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Hematol 93:13-32, 2014. DOI: 10.1007/s00277-013-1867-1
4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347:408–415, 2002. PMID: 12167683
5. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. Ann Intern Med 162: 81–89, 2015. DOI: 10.7326/M13-2508
6. Maertens JA, Raad II, Marr KA et al.: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other fi lamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial- Lancet 387: 760–769, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
7. Ruhnke M et al.: Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology—guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and OncologyManagement of sepsis in neutropenic patients: 2014 Updated Guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Oncol 23:823-833, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mdr407
8. Chamilos G, Luna M, Lewis RE 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 91:986-989, 2006. PMID: 16757415
9. Sinko J, Csomor J, Nikolova R et al.: Invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy-driven survey. Transpl Inf Dis 10:106-109, 2008. PMID: 17605727
10. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. Emerg Infect Dis 15:1395–1401, 2009. DOI: 10.3201/eid1509.090334
11. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E et al.: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Inf 20 Suppl 3:5-26, 2014. DOI: 10.1111/1469-0691.12371
12. http://www.fungiscope.net/
13. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ et al.: Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. Crit Rev Microbiol 39:310-24, 2013. DOI: 10.3109/1040841X.2012.711741

7.3 Stellungnahme der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (DMYKG)

Datum	07. März 2016
Stellungnahme zu	Isavuconazol - 2015-11-15-D-192
Stellungnahme von	*Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMYKG) e.V.* - Der Vorstand – c/o Prof. Dr. med. Oliver Kurzai Schriftführer der Gesellschaft Zentrum für Innovationskompetenz Septomics Friedrich-Schiller-Universität & Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Albert-Einstein-Str. 10 D-07745 Jena Telefon: +49-3641-532-1347 Telefax: +49-3641-532-2347 E-Mail: oliver.kurzai@hki-jena.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMYKG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Isavuconazol (Cresemba®) ist ein neues Mitglied der Klasse der antimykotischen Triazole und wird als aktiver Metabolit nach oraler sowie intravenöser Verabreichung seines wasserlöslichen Prodrugs Isavuconazoniumsulfat gebildet. Wie bei anderen Triazolen beruht der Wirkmechanismus auf einer Hemmung der Synthese von Ergosterol, einem essentiellen Bestandteil der Zellmembran von humanpathogenen Pilzen. Isavuconazol ist seit 15.Oktober 2015 zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Bei beiden Anwendungsgebieten handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen mit jedoch hoher Morbidität und Mortalität.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Die Nutzenbewertung von Isavuconazol durch den Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA basiert auf den zulassungsrelevanten Studien. Diese sind für das Anwendungsgebiet der invasiven Aspergillose die multizentrische randomisierte, doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie SECURE (9766-CL-0104) mit dem aktuellen Therapiestandard Voriconazol als Komparator, und eine Teilpopulation aus der einarmigen, offene Studie VITAL (9766-CL-0103) von Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) aufwiesen. Die Nutzenbewertung von Isavuconazol für das Anwendungsgebiet der Mukormykose erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103). Eine Teilpopulation dieser Studie umfasste Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose, die entweder einer Primärtherapie bedurften oder	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) und der Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103). 16 der Patienten der einarmigen Studie VITAL waren auf eine vorherige Behandlung refraktär bzw. intolerant, bei 13 davon handelte es sich bei

Stellungnehmer: Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMYKG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
refraktär oder intolerant auf die vorherige antimykotische Behandlung waren (1). Aufgrund des Fehlens eines in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittels ist eine aktiv-kontrollierte Studie in dieser Anwendung nicht möglich. Die Bewertung des G-BA vom 15. Februar 2016 stellt ***für den Anwendungsbereich der invasiven Aspergillose*** anhand der Ergebnisse der randomisierten Studie SECURE eindeutig nachvollziehbar für die Endpunkte der Kategorie Wirksamkeit keinen statistisch signifikant positiven Effekt im Vergleich zum Komparator fest. Für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit konstatiert die Bewertung jedoch ebenfalls eindeutig nachvollziehbar statistisch signifikant positive Effekte zugunsten von Isavuconazol hinsichtlich UEs, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, sowie von UEs, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten. Darüber hinaus hält die Bewertung bei der Behandlung mit Isavuconazol weniger UEs in Bezug auf die SOC Leber-Galle, Haut und Augen fest (1). **Diese Unterschiede in den Endpunkten der Kategorie Sicherheit im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol betrachten wir aufgrund des ganz überwiegenden Auftretens der invasiven Aspergillose bei multimorbiden Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen und Polypharmazie als sehr wichtig und aufgrund des verbesserten Risiko-Nutzen-Verhältnisses von hoher Entscheidungsrelevanz.** ***Für den Anwendungsbereich der Mukormykose*** bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, betrug die Sterblichkeit an Tag 42 bzw. 84 bei den Patienten, die entweder refraktär oder intolerant auf eine antimykotische Therapie waren, 43,8 %	der vorherigen Behandlung um Amphotericin B. Für diese 13 Patienten ergibt sich die Nichtangemessenheit von Amphotericin B aus der Vortherapie. Sie sind daher für die Bewertung relevant. In keinem der Endpunkte ‚Gesamtrate UE', ‚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 SOC-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. Die anhand der Literaturrecherche des pharmazeutischen Unternehmers identifizierten Sterblichkeitsraten für die unbehandelten Patienten mit

Stellungnehmer: Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMYKG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei einer gewichteten Sterblichkeit von 83,4% bei historischen Kontrollen (1). **Aufgrund des Fehlens eines in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittels halten wir diesen von FDA und EMA nach sorgfältigen Analysen akzeptierten Wirksamkeitsendpunkt ebenfalls für wichtig und in hohem Maße entscheidungsrelevant.**	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.
<u>Über die Bewertung des G-BA vom 15. Februar 2016 hinaus</u> halten wir die *folgenden, dort nicht abgehandelten pharmakologischen Aspekte in der Beurteilung des Zusatznutzens von Isavuconazol im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol für wichtig und entscheidungsrelevant:*	
1. ***Lineare Pharmakokinetik und prädiktive Dosis-Expositions Beziehung***. Die Pharmakokinetik sowohl der oralen als auch der intravenösen Darreichungsformen von Isavuconazol ist linear und proportional zu der verabreichten Dosis, so dass die pharmakodynamisch wirksame Exposition im Patienten nach Gabe der Standarddosis auch unter Berücksichtigung der allgemeinen biologischen Variabilität nach intravenöser wie auch oraler Gabe zuverlässig erreicht werden kann. Der bisherige Therapiestandard der invasiven Aspergillose, Voriconazol, besitzt eine nicht-lineare, komplexe Pharmakokinetik mit hoher intra- und interindividueller Variabilität und subtherapeutischer Exposition bei 25 bis 50% der behandelten Patienten. Daher ist für Voriconazol entsprechend den aktuellen Leitlinien der European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) (2,3,4) ein *Therapeutisches Drug Monitoring* erforderlich.	Eigenschaften der Kinetik oder Applikation, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMYKG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. ***Art und Schweregrad von Arzneimittelinteraktionen***. Immunsuppримierte Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation stellen eine wesentliche Risikopopulation für invasive Aspergillosen dar. 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 nicht CYP 3A4/5 Isoenzymen im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol deutlich reduziert (2,3).	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. Für Voriconazol gelten gemäß der Zulassung Einschränkungen bei Patienten unter Arzneimitteltherapie mit Cytochrom-P450-Interaktionspotenzial. 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.
3. ***Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion.*** Isavuconazol kann im Gegensatz zum bisherigen Therapiestandard Voriconazol auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen regelhaft und ohne Dosisanpassungen sowohl in intravenöser als auch oraler Form eingesetzt werden. Der Löslichkeitsvermittler der intravenösen Voriconazol Präparation, ein Cyclodextrin, ist potentiell nephrotoxisch und kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Akkumulation führen. Der bisherige Therapiestandard Voriconazol darf deshalb nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-	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. Beispielsweise gelten für Voriconazol Einschränkungen bei Patienten bei der Behandlung niereninsuffizienter Patienten. Diese Besonderheiten haben jedoch keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens; zudem wurde diesbezüglich kein

Stellungnehmer: Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMYKG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verhältnisses bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung intravenös eingesetzt werden (2,3).	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.
4. **Mikrobiologisches Wirkspektrum.** 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 eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich (2,3,5).	Die genannten Erreger wurden durch die Bewertung der zugelassenen Anwendungsgebiete berücksichtigt.
Zusammengefasst stellt die Verfügbarkeit von Isavuconazol eine deutliche Verbesserung in den Optionen der Behandlung sowohl der invasiven Aspergillose als auch der Mukormykose dar. **Ein aus unserer Sicht klinisch in hohem Maße relevanter und beträchtlicher Zusatznutzen ergibt sich für die invasive Aspergillose wie ausgeführt insbesondere bezüglich der Verbesserung verschiedener, wichtiger Aspekte 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.**	Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Isavuconazol in beiden Anwendungsgebieten 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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschusss. Dossierbewertung für Orphan Drugs. Isavuconazol. 15.02.2016
2. Cresemba® (Isavuconazole). Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002734/WC500196128.pdf (Zugriff: 05.03.2016)
3. Vfend® (Voriconazole). Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf (Zugriff: 05.03.2016)
4. Lewis R. et al. Triazole antifungal therapeutic drug monitoring. European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-6. http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2015/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf (Zugriff: 05.03.2016)
5. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T; Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP); Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG); International Immunocompromised Host Society (ICHS); European Leukaemia Net (ELN). 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 Jul;15(8):e327-40.

7.4 Stellungnahme von der Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Datum	07. März 2016
Stellungnahme zu	Isavuconazol / Cresemba
Stellungnahme von	*einer Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Isavuconazol ist seit dem 15. Oktober 2015 für die Behandlung von Erwachsenen bei folgenden Indikationen zugelassen: • Invasive Aspergillose • Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist Dabei sind offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika zu berücksichtigen. Bei der Aspergillose und noch verstärkt bei der Mukormykose handelt es sich um systemische Infektionserkrankungen mit einer niedrigen Inzidenz und einer hohen Morbidität und Letalität. Beide Infektionen treten gehäuft bei hämatologischen Patienten, bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder Organtransplantation (insbesondere der Lunge) und anderweitig schwer immunsuppremierten Patienten, einschließlich HIV infizierten Patienten im Stadium AIDS, auf. Entsprechend der Berechnungen des Herstellers von Isavuconazol wird, wie im IQWiG-Bericht Nr. 360 ausgeführt, für die invasive Aspergillose eine Inzidenzrate zwischen 1,8 und 7 je 100 000 Einwohner angenommen. Daraus wird, übertragen auf das deutsche GKV-System mit 70 290 000 Versicherten im Jahr 2014 kalkuliert, dass 1265 bis 4920 GKV-Patienten mit invasiver Aspergillose pro Jahr behandelt werden. Für Mukormykosen wird eine Zahl von 28 bis 422 GKV-Patienten pro Jahr ohne Alterseinschränkung angenommen (IQWiG Bericht 360, S. 9).	Die Angaben entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Angaben entsprechen der Bewertung der Patientenzahlen des IQWiG.
Der bisherige therapeutische Standard zur Erstlinientherapie der Aspergillose sieht entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien [1, 2]	Die Bewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Die Vergleichstherapie Voriconazol ist im Anwendungsgebiet der invasiven Aspergillose

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Voriconazol (Vfend©) nach Möglichkeit unterstützt durch therapeutische Spiegelbestimmungen und liposomales Amphotericin B (Ambisome©) in der Dosierung von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht als erste Alternative vor. Für die Therapie der Mukormykose wird liposomales Amphotericin B (Ambisome©) in der Dosierung von 5-10 mg pro Kilogramm Körpergewicht und zusätzlich oder sequentiell Posaconazol (Noxafil©) in den Leitlinien empfohlen [2, 3]. Noxafil ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.	zugelassen und nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine adäquate Behandlungsoption. In aktuellen Leitlinien wird Voriconazol als Therapiestandard genannt. Für das Anwendungsgebiet Mukormykose liegt eine einarmige Studie ohne Vergleichsarm vor.
Isavuconazol ist ein neues Antimykotikum aus der Gruppe der Azole. Wie bei den anderen Substanzen der Gruppe erfolgt die Wirkung durch eine Hemmung der Lanosterol-14-alpha-Demethylase, welche für die Bildung des Ergosterols, einem essentiellen Baustein der Zellwand bei vielen Pilzen, verantwortlich ist. Die Lanosterol-Demethylase ist nahe verwandt mit den humanen Cytochrom P450 Enzymen. Dies erklärt die häufigen Interaktionen der Substanzklasse. Das Inhibierungs- und Induktionspotential der Azole unterscheidet sich jedoch wesentlich.	Die Angaben zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.
Der Nutzenbewertung durch den gemeinsamen Bundesausschuss wurden insbesondere die Ergebnisse der SECURE und VITAL Studie zugrunde gelegt. • SECURE (9766-CL-0104): A phase III, double-blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of isavuconazole (BAL8557) versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by Aspergillus species or other filamentous fungi. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol in Phase III mit Voriconazol vergleicht.	Invasive Aspergillose: Die Bewertung 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.

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• VITAL (9766-CL-0103): Open-Label Study of Isavuconazole in the Treatment of Patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Moulds, Yeasts or Dimorphic Fungi. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol bei Patienten mit einer invasiven Pilzerkrankung untersucht wird.	Mukormykose: 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Ergänzung zur **Bewertung von Isavuconazol durch den G-BA vom 15. Februar 2016** erscheinen uns die folgenden Punkte für die Beurteilung des Nutzens des Antimykotikums im Vergleich zu den bisherigen Therapiestandards relevant: Die formal zu Grunde gelegte Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht nicht der klinischen Praxis und empfohlenen Therapiedauer, mit entsprechenden Konsequenzen für die kalkulierten Therapiekosten. Zur Behandlung von systemischen Infektionen erfolgte in den relevanten Studien eine Behandlung für 6 bis 12 Wochen [4, 5]. Auch wenn in einzelnen Fällen und bei persistierender Immunsuppression eine längere Behandlung erforderlich ist, wird auch in Leitlinien [2] eine Behandlung für 12 Wochen oder bis zur Rückbildung aller Manifestationen empfohlen. Im Rahmen der Zulassungsstudie Secure erfolgte die Behandlung für 12 Wochen.	Für die Bewertung werden die in der Studie SECURE erhobenen Daten zu Tag 42 und Tag 84 berücksichtigt. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird zur Berechnung der Jahrestherapiekosten als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.
	Wirkspektrum: Im Vergleich zum bisherigen Standard für die Behandlung der Aspergillose Voriconazol weist Isavuconazol ein erweitertes Wirkspektrum auf, welches insbesondere Mukormykosen einschließt. Für den Erfolg einer Behandlung der Aspergillose ist ein früher	Die genannten Erkrankungen wurden durch die Bewertung der zugelassenen Anwendungsgebiete berücksichtigt.

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapiebeginn ähnlich wie bei vielen anderen Infektionen wichtig. So konnte in einer Studienauswertung gezeigt werden, dass die Letalität bei Einleitung der Behandlung vor Erhalt eines Erregernachweises geringer war, im Vergleich zu Patienten, bei welchen die Therapie erst mit positiven mikrobiologische Befund begonnen wurde [6]. Ein Teil der Infektionen kann nur zytologisch zum Beispiel mit der Detektion von Pilzstrukturen wie Hyphen in der Bronchiallavage oder histologisch in Gewebebiopsien, jedoch ohne positiven kulturellen Befund, nachgewiesen werden. Eine genaue Bestimmung der Erreger und eine Differenzierung von Aspergillus und anderen Schimmelpilzen ist hier nicht oder nur eingeschränkt möglich. Zusätzlich konnte beispielhaft bei einem Teil der Patienten mit invasiver Aspergillose mit Hilfe der Polymerase Kettenreaktion (PCR) ein weiterer Erreger aus der Gruppe der Mukormyzeten nachgewiesen werden. Diese PCR Untersuchung hat nur eine eingeschränkte Sensitivität und steht nicht überall zur Verfügung. Es ist daher von einer Anzahl nicht detektierter Mono- oder Mischinfektionen durch Nicht-Aspergillus Schimmelpilze auszugehen. Eine Therapie, welche nicht nur die invasive Aspergillose, sondern auch andere Schimmelpilzinfektionen einschließlich der Mukormykosen erfolgreich behandeln kann, ist daher in der klinischen Praxis von besonderem Wert.	Primärer Endpunkt der Studie SECURE 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 Ergebnisse lassen keine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu. Die unterschiedliche Diagnosesicherheit wurde in der Studie berücksichtigt. 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.

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Interaktionspotential und Pharmakokinetik:</u> Viele Patienten mit Aspergillose oder Mukormykose erhalten eine Vielzahl an anderen Medikamenten, z.B. zur Immunsuppresssion nach allogener Stammzelltransplantation, zur bakteriellen Infektionsprophylaxe oder aufgrund von Begleiterkrankungen. Nach allogener Stammzelltransplantation ist eine konsequente und in der Exposition bzw. den Plasmaspiegeln konstante Immunsuppression erforderlich. Diese und andere Therapien können durch Arzneimittelinteraktionen gefährdet werden. Die nachfolgende Tabelle stellt das Interaktionspotential der beiden bisher wichtigsten Azole und von Isavuconazol, entsprechend der Angaben der aktuellen Fachinformationen dar. Dies verdeutlicht, dass auch bei Isavuconazol Wechselwirkungen, insbesondere über Cytochrom P450 Isoenzym 3A4, erfolgen. Diese liegen jedoch zum Teil erheblich unter den Interaktionen der anderen beiden Azole. Dies kann nicht nur eine konstante und wirksame antimykotische Therapie gewährleisten, sondern auch Gefährdung des Patienten durch Über- oder Unterdosierung der Immunsuppression verhindern. Durch die im Vergleich zu den anderen Substanzen deutlich längere Halbwertszeit können stabilere Wirkkonzentrationen erzielt werden. Diese können dann auch zuverlässiger und ohne größere intraindividuelle Schwankungen im Rahmen einer Spiegelbestimmung (TDM) kontrolliert werden.	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. Für Voriconazol gelten gemäß der Zulassung Einschränkungen bei Patienten unter Arzneimitteltherapie mit Cytochrom-P450-Interaktionspotenzial. 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. Eigenschaften der Kinetik oder Applikation, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Isavuconazol</th><th colspan="2">Voriconazol</th><th colspan="2">Posaconazol</th></tr>
<tr><td></td><td>AUC</td><td>Cmax</td><td>AUC</td><td>Cmax</td><td>AUC</td><td>Cmax</td></tr>
<tr><td>Ciclosporin</td><td>29%
↑</td><td>6%
↑</td><td>13%
↑</td><td>70%
↑</td><td>KA
↑</td><td>KA
↑</td></tr>
<tr><td>Sirolimus</td><td>84%
↑</td><td>65%
↑</td><td>11 fach
↑</td><td>6,6 fach
↑</td><td>8,9fach
↑</td><td>6,7 fach
↑</td></tr>
<tr><td>Tacrolimus</td><td>125%
↑</td><td>42%
↑</td><td>221%
↑</td><td>117%
↑</td><td>358%
↑</td><td>121%
↑</td></tr>
<tr><td>Prednison</td><td>8%
↑</td><td>11%
↓</td><td>34%
↑</td><td>11%
↑</td><td>KA</td><td>KA</td></tr>
</table>
Tabelle 1: Änderung der Wirkspiegel (AUC – Area under the curve; Cmax – Spitzenkonzentration nach Applikation) der Immunsuppressiva nach Angaben der aktuellen Fchinfomrationen für Isavuconazol (Cresemba©), Voriconazol (Vfend©) und Posaconazol (Noxafil©). KA – keine Angabe, ↑ - Anstieg der Konzentration.
</td><td>Die Tabelle wird zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Spektrum der Nebenwirkungen</u> Ein relevanter Teil der Patienten mit einer Aspergillose oder einer Mukormykose hat eine oder mehrere zugrunde liegende Erkrankungen, welche direkt oder therapieassoziiert unter anderem eine Immunsuppression verursachen. Hier sind insbesondere auch Patienten mit hämatologischer und onkologischer Grunderkrankung zu berücksichtigen. Entsprechend dem meist fortgeschrittenen Lebensalter bestehen auch gehäuft Begleiterkrankungen, einschließlich einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion sowie kardialen Erkrankungen. Dies kann durch die meist erforderlichen Therapien verstärkt werden. So erhalten beispielhaft Patienten mit einer akuten Leukämie oder nach allogener Stammzelltransplantation häufig Gyrase-Hemmer zur antibiotischen Prophylaxe oder Therapie. Diese Substanzgruppe ist mit einer Verlängerung der QT-Zeit assoziiert. Daher ist es wichtig, dass andere parallel eingesetzte Medikamente keine oder eine geringe Kardiotoxizität haben und keine zusätzliche Verlängerung der QT-Zeit verursachen. Für Isavuconazol wurde keine Verlängerung sondern eher eine Verkürzung der QT-Zeit beschrieben. Jegliche Reduktion an Nebenwirkungen ist bei diesen häufig multimorbiden Patienten hilfreich. Für die intravenöse Applikation bei Isavuconazol ist Cyclodextrin als Lösungsvermittler, im Gegensatz zu Posaconazol, Voriconazol und Itraconazol, nicht erforderlich. Cyclodextrin akkumuliert bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und eine Nephrotoxizität kann nicht	Studie SECURE: In keinem der Endpunkte ‚Gesamtrate UE', ‚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 SOC-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. Studie VITAL: 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.

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausgeschlossen werden. Die intravenöse Gabe von Cyclodextrin wurde daher bei Niereninsuffizienz eingeschränkt. Mit Isavuconazol steht somit erstmals ein Aspergillus aktives Azol auch für Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz zur Verfügung.	Eigenschaften der Kinetik oder Applikation, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens. Für Voriconazol gelten im Gegensatz zu Isavuconazol gemäß Zulassung Einschränkungen bei Patienten bei der Behandlung niereninsuffizienter Patienten. Diese Besonderheiten haben 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.
	<u>Therapie der Mukormykose:</u> Für die Therapie der Mukormykose ist in Deutschland Amphotericin B, als Amphotericin B Deoxycholat und liposomales Amphotericin B zugelassen. Dabei wird von Experten und Leitlinien empfohlen, die ältere Formulierung des Amphotericin B Deoxycholat aufgrund der höheren und zum Teil erheblichen renalen Toxizität und des fehlenden Zusatznutzens im Vergleich zu liposomalen Amphotericin B nicht	

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mehr einzusetzen. So empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) diese Substanz nicht zu verwenden („we strongly recommend not to use D-AmB (EI)“) [2]. Damit steht für die Erstlinientherapie der seltenen aber gefährlichen Mukormykose zur Zeit nur ein zugelassenes Antimykotikum zur Verfügung. Liposomales Amphotericin B hat eine im Vergleich zu Amphotericin B Deoxycholat reduzierte renale Toxizität. Zur Behandlung der Mukormykose wird jedoch eine im Vergleich zur Therapie der Aspergillose höhere Dosierung von 5 bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen. Für diese höhere Dosierung musste jedoch in einer dosisvergleichenden prospektiven Studie (Ambiload) in der Behandlung der Aspergillose eine signifikant höhere und zum Teil Therapie-limitierende Nephrotoxizität dokumentiert werden [5]. Hinzu kommt, dass die Behandlung der Mukorinfektionen häufig über einen langen Zeitraum, mit einem dann akkumulierenden Risiko der Niereninsuffizienz, erforderlich ist. Auch aufgrund anderer Unverträglichkeiten muss die Gabe von liposomalen Amphotericin B bei Patienten beendet werden. Bei einem Teil der Patienten, insbesondere des Hochrisikokollektivs mit Immunsuppression, Komorbiditäten und breiter Komedikation, besteht bereits bei Behandlungsbeginn einer Mukormykose eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz, welche eine Behandlung mit Amphotericin B jeder Formulierung einschränkt oder ausschließt. Hier ist eine alternative Behandlungsoption besonders wichtig und kann für die Morbidität	Die Anmerkungen zu Amphotericin B werden zur Kenntnis genommen. In der vorliegenden Bewertung ergibt sich aus dem Anwendungsgebiet eine Nichtangemessenheit von Amphotericin B. Die Bewertung von Isavuconazol im Anwendungsgebiet Mukormykose erfolgt auf Basis einer einarmigen Studie (VITAL). Bei den 13 bewertungsrelevanten Patienten ergibt sich die Nichtangemessenheit von Amphotericin B aus der Vortherapie.

Stellungnehmer: Expertengruppe Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. vertreten durch PD Dr. Werner J. Heinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten, einschließlich einer erhaltenen Nierenfunktion, und das Überleben entscheidend sein.	
	Zusammenfassend stellt Isvucoanzol aus unserer Sicht ein zusätzliches Antimyktikum aus der Gruppe der Azole dar, welches sich unter anderem durch ein erweitertes Wirkspektrum, eine Reduktion der Interaktionen und Nebenwirkungen und eine stabilere Pharmakokinetik mit langer Halbwertszeit von den bisher zugelassenen Substanzen abgrenzt. Dies ist in der klinische Praxis von relevantem Zusatznutzen für die Behandlung von invasiven Aspergillosen und Mukormykosen.	Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Isavuconazol in beiden Anwendungsgebieten 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.

Literaturverzeichnis

1. Maertens, J., et al., *European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update.* Bone Marrow Transplant, 2011. **46**(5): p. 709-18.

2. Mousset, S., et al., *Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).* Ann Hematol, 2014. **93**(1): p. 13-32.

3. Skiada, A., et al., *Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3).* Haematologica, 2013. **98**(4): p. 492-504.

4. Herbrecht, R., et al., *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.* N Engl J Med, 2002. **347**(6): p. 408-15.

5. Cornely, O.A., et al., *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. **44**(10): p. 1289-97.

6. Cornely, O.A., et al., *Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease.* Mycoses, 2011. **54**(5): p. e449-55.

7.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2016
Stellungnahme zu	Isavuconazol (Cresemba®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2016 seine Nutzenbewertung für das Orphan Drug Isavuconazol (Cresemba®) von Basilea Pharmaceutica International Ltd. veröffentlicht. Das Orphan Drug Isavuconazol ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose oder mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis der zulassungsbegründenden randomisiert-kontrollierten Studie SECURE und der einarmigen Studie VITAL durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikante positive Effekte bei unerwünschten Ereignissen für die Patienten mit invasiver Aspergillose anhand der Studie SECURE. Die Ergebnisse der Studie VITAL werden lediglich deskriptiv dargestellt.	Die Angaben sind zutreffend.
Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Nutzenbewertung des G-BA wird die Operationalisierung des Endpunktes „klinisches Ansprechen“ in den Studien SECURE und VITAL wie folgt beschrieben: „*Klinisches Ansprechen wurde an Tag 42, Tag 84 und zu EOT durch den Prüfarzt und das DRC bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben angegeben.* *Klinisches Ansprechen wurde als binärer Endpunkt operationalisiert, der als erreicht gezählt wird, wenn* *• alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [1,6] ODER* *• einige klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen.* *(Gemäß Studienprotokoll: „i.e. no resolution or worsening of any clinical symptoms and/or physical findings of IFD present at baseline and/or of those that appeared at a subsequent visit“)* *Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen und/ oder sich verschlechtern.* *Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als ”Endpunkt nicht erreicht” ein.* *Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen, wurden als ”nicht zutreffend” bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt*.“	Der Endpunkt Klinisches Ansprechen gemäß DRC (Data Review Committee) bis Tag 42 wurde für die Bewertung berücksichtigt. Unter den

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anschließend (S. 35) stellt der G-BA jedoch fest, dass die Operationalisierung des Endpunkts nur in Teilen nachvollziehbar sei, sodass die Interpretation stark eingeschränkt wäre. Diese Einschätzung ist nicht nachvollziehbar, da der G-BA trotz ausführlicher Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes keinerlei Hinweise liefert, weswegen diese Operationalisierung nur in Teilen nachvollziehbar sei.	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.
Subgruppenanalysen Im Abschnitt 2.5.4 beschreibt der G-BA seine Vorgehensweise bei Subgruppenanalysen wie folgt: „*P-Werte für Interaktionen wurden berechnet, wobei ein p < 0,2 als ein Hinweis für eine Effektmodifikation und ein p < 0,05 als ein Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts interpretiert wird. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung wurden nur dargestellt, sofern sich mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab*." Die Berichterstattung des G-BA zu Subgruppenanalysen lässt sich nicht nachvollziehen, da sie den zuvor eigens aufgestellten Kriterien widerspricht. So berichtet der G-BA in der Tabelle 25 einige p-Werte der Interaktionstests die größer als 0,2 sind. Für weitere Endpunkte berichtet der G-BA hingegen keine p-Werte die unterhalb 0,2 liegen. Unabhängig der fehlenden Nachvollziehbarkeit in der Darstellung der Effekte, sind die aufgeführten Kriterien nach Auffassung des vfa ohnehin methodisch ungeeignet, da sie einem abstrakten Formalismus folgen, ohne dass eine Vielzahl von bekannten	Die Subgruppenanalysen werden in der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Die Evidenzgrundlage wird insgesamt als eingeschränkt eingeschätzt. 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
methodischen Limitationen und pathophysiologische Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Nach einer Vielzahl von untersuchten Subgruppen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die Befunde den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit oder lassen sich nicht mehr nachvollziehen. Eine differenzierte Diskussion zur medizinischen Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet kaum statt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Literaturverzeichnis

keine Literatur

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß §35a Abs. 3 S. 2 SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Isavuconazol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. März 2016
von 10.00 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Basilea Pharmaceutica International Ltd:**

Herr Dr. Engelhardt
Herr Dr. Kuessner
Frau Specht

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Maschmeyer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.:**

Herr Prof. Dr. Groll

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung in einem Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a, konkret Cresemba, ein Orphan Drug, das nach SGB V zu bewerten ist.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Februar 2016, die Sie alle kennen, zu der Sie auch Stellung genommen haben, konkret zwei Anwendungsgebiete betreffend, über die wir uns heute unterhalten müssen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer, dann die DGHO, die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft, die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Für das Protokoll muss ich die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße für den pharmazeutischen Unternehmer Herrn Dr. Engelhardt, Herrn Dr. Kuessner und Frau Specht, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herrn Prof. Dr. Maschmeyer, für die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V. Herrn Prof. Dr. Groll, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner, die namentlich und von der Person her aus anderen Anhörungen bekannt sind.

Zunächst ein geschäftsleitender Hinweis für diejenigen, die noch nicht hier waren: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen bzw. Institution nennen, bevor Sie hier Wortbeiträge abgeben. Die Mikrofone sollten benutzt werden, das ist für die Stenografen einfacher.

Ich werde zu Beginn dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend die wesentlichen Argumente, auch bezogen auf die vorliegende Dossierbewertung vorzutragen. Im Folgenden werden wir uns dann schwerpunktmäßig mit der Frage beschäftigen müssen, wo die klinischen Vorteile gegenüber dem bereits verfügbaren Wirkstoff liegen. Dann müssen wir uns wahrscheinlich etwas mit den Dosisfindungsstudien beschäftigen, die auch in den EMA-Bewertungen eine Rolle gespielt haben, zu der Fragestellung, ob und in welchem Umfang valide Angaben zur Dosis und Dosierung vorliegen, wie dann vor dem Hintergrund dieser offenen Fragen die Studienergebnisse insbesondere zu den Nebenwirkungen interpretiert werden können. Hier gibt es im ersten Anwendungsgebiet signifikante Vorteile.

Dann geht um die Fragestellung, welche Patienten mit lebensbedrohlichen Mucorales-Infektionen nicht mit dem Therapiestandard Amphotericin B behandelt werden können. Das sind aber nur zwei, drei Fragen, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Daneben ist auch alles Weitere hier zur Diskussion eröffnet. Vorschlag also an den pharmazeutischen Unternehmer, nicht die gesamte Stellungnahme vorzutragen – die haben wir gelesen –, sondern die für heute wesentlichen Punkte darzustellen. Danach würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Herr Kuessner, bitte schön.

Herr Dr. Kuessner (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Vielen Dank, dass wir hier die Möglichkeit haben, zur Nutzenbewertung von Isavuconazol Stellung zu nehmen. Zunächst möchte ich Basilea und unser Team vorstellen. Basilea ist ein biopharmazeutisches

Unternehmen mit Sitz in Basel, das sich auf die Entwicklung von Antibiotika, Antimykotika und Medikamenten zur Krebstherapie spezialisiert hat.

Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Engelhardt. Er leitet bei uns den Bereich Klinische Entwicklung und war auch maßgeblich am Zulassungsprozess von Isavuconazol beteiligt. Zu meiner Linken hat Frau Specht Platz genommen. Sie hat uns als externe Beraterin bei der Dossiererstellung unterstützt. Mein Name ist Daniel Kuessner, ich bin Senior Manager Health Economics bei Basilea. Wir drei waren maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt.

Zum ersten Mal geht es bei der frühen Nutzenwertung um ein neues Antimykotikum. Isavuconazol ist in zwei Anwendungsgebieten zugelassen: erstens für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose und zweitens bei Erwachsenen mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. In beiden Anwendungsgebieten hat die EMA den Orphan-Drug-Status erteilt.

Isavuconazol ist sowohl als intravenöse als auch orale Formulierung verfügbar. Die Ergebnisse der klinischen Studien wurden in Lancet Infectious Diseases publiziert.

Invasive Aspergillose und Mukormykosen sind sehr schwerwiegende Erkrankungen mit sehr hohen Mortalitätsraten. Sie treten vorwiegend bei immunsupprimierten Patienten, zum Beispiel mit onkologischen Grunderkrankungen, und nach Organ- und Stammzelltransplantationen auf. Die Diagnosestellung und insbesondere die Abgrenzung der Erreger zwischen Aspergillus und Mucorales sind im medizinischen Alltag oft sehr komplex. Wenn derartige Infektionen nicht oder nicht rechtzeitig therapiert werden, erreicht die Mortalität der betroffenen Patienten fast hundert Prozent.

Wir bedanken uns für die Nutzenbewertung und begrüßen die Darstellung der Ergebnisse der klinischen Studien SECURE und VITAL. Wir teilen die Einschätzung des G-BA in der Nutzenbewertung. Aus unserer Sicht wurden allerdings einige bedeutsame patientenrelevante Vorteile bisher nicht ausreichend berücksichtigt, auf die wir nachfolgend eingehen wollen.

Anhand des Beispiels eines möglichen Behandlungsverlaufs eines Patienten mit einer invasiven Schimmelpilzinfektion, erstens der Diagnosestellung und Therapieindizierung, zweitens der frühen Behandlungsphase, die oft im Krankenhaus erfolgt, und drittens bei der Weiterbehandlung, die dann oft auch im ambulanten Bereich erfolgt, möchten wir aufzeigen, wie Isavuconazol bestehende Versorgungslücken während des gesamten Behandlungsverlaufs schließt.

Zum ersten Punkt, Diagnosestellung: Bei der Diagnosestellung ist die Unterscheidung zwischen Aspergillus- und Mucorales-Erregern oft sehr schwierig oder gar nicht möglich. Voriconazol, welches eine Standardtherapie bei invasiver Aspergillose ist, hat keine Aktivität gegen Mucorales. Dabei ist zu beachten, dass eine Mukormykose in der Regel sehr aggressiv und sehr schnell fortschreitend ist, sodass die frühe Initiierung einer wirksamen Therapie hier entscheidend ist. Da Isavuconazol sowohl gegen invasive Aspergillosen als auch gegen Mukormykose aktiv ist, führt das zu einer größeren Therapiebreite und Therapiesicherheit.

In der zweiten Behandlungsphase, der frühen Behandlungsphase, die meist stationär erfolgt, interessiert Isavuconazol gleich bezüglich mehrerer therapeutischer Lücken der derzeitigen Standardtherapie.

Patienten in den beiden Anwendungsgebieten stellen hoch vulnerable Patientengruppen dar. Die Vermeidung von zusätzlichen unerwünschten Ereignissen ist bei diesen Patienten von großem Vorteil.

Die SECURE-Studie zeigte, dass Isavuconazol insgesamt ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil als Voriconazol aufweist. Diesen bedeutenden Vorteil gegenüber der derzeitig zugelassenen Therapie hat auch das Orphan-Drug-Komitee der EMA anerkannt.

Mit Isavuconazol werden die Voriconazol-typischen Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Halluzinationen und vor allem die Lebertoxizität weitgehend vermieden. Die Lebertoxizität erfordert im klinischen Alltag häufig eine Änderung der antimykotischen Therapie oder der Therapie zur Behandlung der Grunderkrankungen. Außerdem ist die arzneimittelinduzierte Lebertoxizität klinisch schwer von einer Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber zu unterscheiden.

Isavuconazol schließt insbesondere für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen eine bedeutende therapeutische Lücke. Die intravenöse Anwendung von Voriconazol ist aufgrund der Verwendung des Löslichkeitsemittels Cyclodextrin limitiert, was in der Fachinformation entsprechend reflektiert wird. Isavuconazol dagegen kann uneingeschränkt in dieser Patientenpopulation eingesetzt werden.

Ein weiterer bedeutsamer Aspekt und Vorteil von Isavuconazol in der frühen Behandlungsphase ist das geringere Interaktionspotenzial mit Immunsuppressiva im Vergleich zu Voriconazol. Dadurch ist in der Regel keine Anpassung der Dosierung der immunsuppressiven Behandlung oder von Isavuconazol notwendig. Dies erleichtert sowohl die Behandlung der Pilzinfektion als auch der Grunderkrankungen. Dies sind bedeutsame Vorteile, die vor allem in der frühen Behandlungsphase eines Patienten wichtig sind.

Drittens, bei der Weiterbehandlung – auch ambulant – erlaubt die Austauschbarkeit der intravenösen oder oralen Form eine einfache Umstellung des Patienten auf eine orale Therapie ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung.

Bei Patienten mit Mukormykose ist Isavuconazol die erste zugelassene Therapie. Dies ist besonders wichtig, da Patienten mit Mukormykose häufig langzeitimmunsupprimiert sind und da dringend eine praktikable orale Therapie benötigen. In diesem Zusammenhang besonders zu erwähnen ist, dass Isavuconazol die einzige zugelassene Therapieoption für die Patienten mit Mukormykosen darstellt, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Wir sprechen hier in beiden Anwendungsgebieten über schwerkranke Patienten mit äußerst hohem Mortalitätsrisiko. Auch aufgrund der hohen Nebenwirkungslast der derzeitigen Therapien besteht ein großer therapeutischer Bedarf.

Isavuconazol weist in der Gesamtschau patientenrelevante Vorteile in allen Behandlungsphasen von invasiven Pilzerkrankungen auf: von der Therapieinitiierung über die frühe stationäre Behandlung bis zur oralen Weiterbehandlung im ambulanten Bereich.

Bei invasiven Aspergillosen schließt Isavuconazol bestehende therapeutische Lücken gegenüber Voriconazol, insbesondere durch die bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Bei Patienten mit Mukormykosen, bei denen Amphotericin B nicht angemessen ist, steht zum ersten Mal eine zugelassene Medikamententherapieoption zur Verfügung, was eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens darstellt.

Wir sind fest davon überzeugt, dass Isavuconazol ein deutlicher Fortschritt in der Therapie von invasiven Aspergillosen und Mukormykosen ist und der von uns geforderte beträchtliche Zusatznutzen aufgrund der vorgelegten Daten und unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung gerechtfertigt ist.

Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Kuessner. – Erste Frage von mir an die DGHO: Herr Prof. Maschmeyer, Sie haben sehr umfänglich Stellung genommen und haben im ersten Anwendungsgebiet, der invasiven Aspergillose, schon von einem *Medical Need* gesprochen. Sie haben das deutlich günstigere Nebenwirkungsprofil herausgestellt und darin eine Bereicherung, Ergänzung und Verbesserung möglicherweise auch der Therapieoption gesehen. Dass Lebensqualitätsdaten fehlen, haben Sie als ärgerlich bezeichnet.

Deutlich zurückhaltender ist Ihre Stellungnahme, die Sie zum zweiten Anwendungsgebiet, zur Mukormykose abgegeben haben. Hier kritisieren Sie auch die sehr, sehr schmale Datenbasis und relativieren ein wenig, was Herr Kuessner gerade vorgetragen hat, was den möglichen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet angeht. Könnten Sie das noch einmal ein Ergänzung dessen, was Herr Kuessner gesagt hat, ausführen?

Die DMYKG hat auch die Verringerung von Nebenwirkungen im Vergleich zur ZVT als wichtig und von hoher Entscheidungsrelevanz bezeichnet. Sie weist auf das deutlich geringere Interaktionspotenzial hin. Da würde mich, Herr Prof. Groll, interessieren, ob sich das auf beide Anwendungsgebiete bezieht oder ob Sie hier auch zwischen den beiden Dingen, über die wir hier sprechen, differenzieren.

Das als Einstieg in die Diskussion, bevor ich dann die Fragerunde der Bänke eröffne. – Herr Prof. Maschmeyer vielleicht?

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Ich darf mich kurz vorstellen: Maschmeyer, Potsdam, ich vertrete die DGHO. Zu Ihren Fragen:

Erster Punkt, invasive Aspergillose: Da haben wir zwei bis drei gute Therapieoptionen in der Klinik sowohl für die i.v.-Version als auch für die orale Behandlung. Da ist Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol nach den Daten der randomisierten Studie in der Wirksamkeit gleich, in der Nebenwirkungsträchtigkeit gegenüber dem Voriconazol jedoch signifikant günstiger. Das ist für uns relevant.

Auch das Interaktionsthema ist für uns relevant; Herr Groll wird darauf eingehen.

Die Option, ohne Wirkverlust die Therapie auch oral weiterführen zu können – sowohl in der Klinik als auch ambulant – ist ein großer Vorteil.

Das Problem ist sicherlich immer, die Wirksamkeit dieser Substanzen präzise zu fassen, weil wir häufig Patienten damit behandeln, wo wir klinisch die Diagnose der Aspergillose oder Mukor-Infektion stellen. Wir müssen sie so früh wie möglich stellen und behandeln, damit die Patienten eine Überlebenschance haben, sodass viele dieser Erkrankungen zwar von den klinischen Symptomen und den Befunden her sehr für diese Diagnose sprechen, aber nicht glasklar belegt sind.

Wenn man die Wirksamkeit dieser Substanzen auf die Patienten fokussiert, bei denen die Erkrankung ganz klar bewiesen ist, wird man erleben, dass 80 Prozent dieser Patienten

sterben, weil die Erkrankung so weit fortgeschritten ist, dass man sie nachweisen kann. Dann ist es bei vielen der Patienten für eine wirksame Behandlung zu spät, sodass wir immer einen Graubereich haben: Wie viel der Wirkung ist tatsächlich auf die Substanz zurückzuführen, wie viel vielleicht auf eine falsche Diagnose oder sonst etwas? Das kann man im Einzelfall nicht präzise fassen. Deswegen ist es gut, dass die Effektivitätsdaten im randomisierten Vergleich nebeneinanderstehen, sodass man sehen kann: Da gibt es keinen Nachteil von Isavuconazol.

Was man präzise fassen kann, ist, dass die Nebenwirkungsraten in einigen Punkten signifikant besser sind. Das ist für die invasive Aspergillose also ein Vorteil, eine Bereicherung.

Für mich ist in der Diskussion auch wichtig, immer im Auge zu haben, dass einige dieser Patienten eine solche Schimmelpilzinfektion auch im Gehirngewebe entwickeln. Da schwanken die Zahlen je nach Studie zwischen 5 und 10, manchmal 15 Prozent. Viele dieser Medikamente erreichen das Hirngewebe nicht. Da ist Voriconazol die einzige sichere Ausnahme, und Isavuconazol ist nach den vorliegenden Daten ebenfalls dazu geeignet. Das halte ich für eine ziemlich wichtige Eigenschaft.

Das betrifft auch die Mukormykosen, für die wir, wenn sie das Gehirn betreffen, keine wirklich guten Medikamente haben, weil das liposomale Amphotericin B, und nur davon sprechen wir ja eigentlich, in seiner Penetration der Bluthirnschranke schwer zu fassen ist. Das Voriconazol geht da zwar schön hin, ist aber nicht wirksam gegen Mukormykosen. Das Posaconazol ist groß, ist nicht zugelassen für Mukormykosen, und wir wissen nichts Richtiges über wirksame Hirngewebespiegel. Isavuconazol ist an der Stelle für meine Begriffe ebenfalls eine gute Bereicherung, weil zumindest tierexperimentelle Daten zeigen, dass Hirngewebe einen hohen Spiegel von Isavuconazol aufweist. Das wäre ein Vorteil. Es ist ohnehin so, dass das dann die einzige zugelassene Substanz für die orale Weiterbehandlung der Mukormykose wäre. Das halte ich für einen ganz gravierenden Vorteil.

Ansonsten sind wir in der i.v.-Therapie mit liposomalem Amphotericin B erst einmal gut aufgestellt. Allerdings muss man auch sagen: Die Leitlinien empfehlen für die Behandlung von Mukormykosen mit liposomalem Amphotericin B eine Tagesdosis von mindestens 5 mg/kg Körpergewicht bei den Patienten, und das ist nicht zugelassen. Da steht also der Zulassungsstatus im Widerspruch zu allen derzeit gültigen deutschen, amerikanischen, internationalen Leitlinien, die sagen: Um eine Mukormykose in den Griff zu bekommen, braucht ihr mindestens 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten. – Wenn man es darauf bezieht, wäre Isavuconazol die einzige Substanz, die in dieser Dosis dann auch für die Therapie der Mukormykose zugelassen ist. Das liposomale Amphotericin B hat in seiner Fachinformation stehen: „Behandlung invasiver Pilzinfektionen“ – also auch der Mukormykose. Aber das Dosisproblem ist etwas ungelöst. – Soweit von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Prof. Dr. Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.): Ich bin der Vorsitzende der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, einer Fachgesellschaft, die sich mit Pilzinfektionen beim Patienten beschäftigt. Von Hause aus bin ich auch Hämatologe/Onkologe, nicht für Erwachsene, sondern für Kinder, also Pädiatrischer Hämatologe/Onkologe. Ich behandle Patienten und bin auch in die Knochenmarktransplantation involviert, sodass ich auch aus dem Bereich des Anwenders meine bzw. unsere Einschätzungen geben kann.

Zu Beginn möchte ich noch einmal betonen, dass diese invasiven Pilzinfektionen Erkrankungen sind, die bei schwerkranken Patienten auftreten. Das sind Patienten mit akuten Leukämien

und nach allogener Blutstammzelltransplantation. Die Leidens- oder Erkrankungsgeschichte dieser Patienten ist aktuell am Beispiel unseres ehemaligen Außenministers sichtbar geworden. Die Patienten haben eine limitierte Überlebenswahrscheinlichkeit vonseiten ihrer Grunderkrankungen. Sie sind in einem sehr kranken Zustand, und in diesem Zustand entstehen diese Infektionen. Diese Patienten sind, wenn sie eine Behandlung benötigen, erstens krank von ihrer Organfunktion her und haben zum anderen zahlreiche andere Interventionen, also viele Medikamente.

Bezüglich des Vorteils von Isavuconazol ist hinreichend dargestellt worden, dass sich aus den klinischen Studien, aus der vergleichenden Studie im Indikationsgebiet der invasiven Aspergillose, Sicherheitsvorteile oder Verträglichkeitsvorteile ergeben haben. Das haben wir in unserem Dossier hier auch noch einmal betont. Das halten wir für wesentlich.

Im Anwendungsgebiet der Mukormykose ist es wirklich so, dass diese Substanz die erste zugelassene Substanz ist. Hier kann ich nur auf den Zulassungs- und Evaluationsprozess der regulatorischen Behörden verweisen. Ich denke nicht, dass ich hier den ganzen Hintergrund darstellen und meine Kritik oder Zustimmung äußern muss.

Ein wichtiger Punkt ist, dass wir einmal die Patienten in ihrer Akutsituation haben, die eine i.v.-Therapie benötigen, und dann, wenn sie diese Infektion oder ihre gesamte Grunderkrankung überleben und in das ambulante Setting entlassen werden können, auch wieder eine orale Therapie brauchen. Hier sehe ich ein wesentliches Indikationsgebiet für Isavuconazol im Bereich auch der Mukormykose, denn in dieser Situation ist eine i.v.-Therapie mit täglichen hochdosierten Gaben von Amphotericin B praktisch nicht möglich. Irgendwann ist dann auch das Tolerabilitätslimit erreicht: Die Patienten bekommen eine refraktäre Hypokaliämie, und dann ist die Behandlung mit Amphotericin auch irgendwann an ihrem Ende angelangt, nicht mehr durchführbar.

Ganz grundsätzlich zur Vergleichssubstanz: Die Einführung oder die Entwicklung von Voriconazol – die Entwicklung dieser Azole geht ja schon Jahrzehnte zurück; das war das erste Medikament, das die Zulassung erreicht hatte – war ein Meilenstein in der antimykotischen Chemotherapie, hat die Landschaft verändert. Die Substanz ist aber pharmakologisch nicht unproblematisch. Sie hat vor allen Dingen eine nichtlineale Pharmakokinetik, wobei im Einzelnen nicht wirklich bis in die letzten Details verstanden ist, welche die Faktoren sind, die dort Einfluss auf die Variabilität haben.

Es gibt mehrere große Patientenserien, in denen gezeigt wurde, dass mit Standarddosierungen ungefähr ein Viertel bis fast die Hälfte der Patienten praktisch keine wirksame Exposition erreicht, also die Exposition, die man anhand des pharmakodynamischen Targets als wirksam deklariert oder einschätzt, und dass auch die intra- und interindividuelle Schwankung der Exposition bei dieser Substanz enorm ist.

Die Pharmakokinetik ist das eine. Das andere sind die Interaktionen, vor allen Dingen mit den Immunsuppressiva. Aber die Interaktionen beschränken sich nicht auf die Immunsuppressiva. Die Azole grundsätzlich werden ja alle durch das CYP3A4 metabolisiert. Bei Voriconazol kommen noch andere Cythochrom-P450-Enzyme hinzu, zum Teil auch mit einem genetischen Polymorphismus. Und durch die Tatsache dieser CYP3A4-Interaktion sind große, auch relevante Medikamentengruppen als Interaktionspartner relevant. Hier ist es einfach so, dass die Potenz der Interaktion für das Isavuconazol um ein Vieles geringer ist als die von Voriconazol. Das ist ein wichtiger Punkt.

Ein weiterer Punkt, der auch einen gewissen Vorteil darstellt, ist die Möglichkeit der Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion. Voriconazol in der i.v.-Formulierung hat einen Cyclodextrin-Carrier, der bei Unterschreiten bestimmter Filtrationsraten nicht mehr eingesetzt werden sollte. Die Toxizität im Einzelnen ist unklar. Aber laut Zulassung ist der Einsatz bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht möglich. Hier erlaubt das Isavuconazol auch eine Therapie von Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, was bei dem zugrunde liegenden Patientengut auch häufig der Fall ist.

Ein dritter Punkt – darauf ist Herr Maschmeyer schon eingegangen – ist das breitere Spektrum von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol, das auch einen großen Teil der Erreger der Mukormykose einschließt. Wir beginnen eine antimykotische Therapie bei Hochrisikopatienten oft auf Basis klinischer Befunde der Risikosituation und radiologischer Befunde. Die mikrobiologische Diagnostik hinkt notwendigerweise oft hinterher, bis die Ergebnisse vorliegen. Sie bleibt auch in vielen Fällen negativ. Es ist also nicht immer gesagt, dass die mikrobiologische Diagnostik in der Lage ist, eine invasive Aspergillose auch zu diagnostizieren und sie von einer Mukormykose zu unterscheiden. Hier besteht halt eine zusätzliche Therapiesicherheit durch das breitere Spektrum.

Zum Schluss möchte ich noch einmal auf die Nebenwirkungen eingehen, die die Vergleichssubstanz auch hervorrufen kann. Relevant sind im Bereich der Transplantationsmedizin oder der Polypharmazie immer Einflüsse auf die Leberfunktion. Das Voriconazol hat zusätzlich eine relativ spezifische und zum Teil auch ausgeprägte Hauttoxizität, die im Zusammenhang mit einer kontinuierlichen Immunsuppression und Lichtexposition auch zu Schwarzem und Weißem Hautkrebs führen kann. Das ist mittlerweile in Fallserien, Einzelberichten vor allen Dingen aus den sonnigen Bereichen der USA berichtet.

Als letzten Punkt möchte ich die psychiatrischen Nebenwirkungen erwähnen, die auch relativ charakteristisch sind, also in einem gewissen Prozentsatz auftreten können, und die natürlich in der Versorgung schwerkranker Patienten, die ohnehin schwer einschätzbar sind, erhebliche Probleme bereiten können. – So viel von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Zur nächsten Frage erhält Frau Schulz von der Fachberatung Medizin das Wort.

Frau Schulz (G-BA, Fachberatung Medizin): Ich habe eine Rückfrage zum Morbiditätsendpunkt, klinisches Ansprechen. War es bei diesem Endpunkt möglich, auch die Schwere der Symptomatik zu bewerten bzw. ist auch das eingegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Engelhardt ist um Beantwortung gebeten.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Der Schweregrad der Symptomatik wurde nicht direkt erfasst. Was gemacht wurde: Man hat ein oder mehrere Symptome bewertet, zum Beispiel pleuralen Schmerz, Husten, blutiger Ausfluss aus der Nase – je nachdem, wo die Erkrankung lokalisiert war –, und es wurde dann über die Zeit beurteilt, ob dieses Symptom zum Ausgangszeit nicht da war und während der Beobachtung neu aufgetreten ist, ob es sich verschlechtert hat, gleichgeblieben ist, ob es sich verbessert hat, aber nicht komplett verschwunden ist oder ob es verschwunden ist. Das war die Art, auf die das erfasst worden ist. Die Symptomstärke wurde nicht zusätzlich beurteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Schulz? – Eine Nachfrage.

Frau Schulz (G-BA, Fachberatung Medizin): Können Sie kurz erläutern, inwiefern eine Verbesserung diagnostiziert und inwiefern da eine Abstufung vorgenommen wurde?

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Das war rein qualitativ. Der Prüfarzt hat dann also gesagt: Das ist verbessert, aber noch nicht komplett verschwunden. – Oder: Das ist verschwunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es Ergänzungen? – Herr Prof. Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Es gibt für die invasive Aspergillose oder invasive Mukormykose eigentlich keine Schweregrade. Es gibt oberflächliche Infektionen, es gibt tiefe Organinfektionen, invasive Infektionen. Da gibt es nicht leichtere oder schwerere Fälle.

Wenn jemand eine Lungenaspergillose an einer einzigen Stelle hat und ein Gefäß aufreißt, dann verblutet er. Ein anderer Patienten hat eine Aspergillose an vielen verschiedenen Stellen und kann mit einer adäquaten Therapie überleben. Es gibt also in der Mykologie keine Abstufungen von Schweregraden innerhalb der invasiven Fadenpilzinfektionen, und damit korreliert die Symptomatik der Patienten auch nicht mit der Bedrohlichkeit der Infektion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig (G-BA, Fachberatung Medizin): Warum wir so nachfragen, hat folgenden Grund: Wenn wir uns den CRF, den klinischen Erhebungsbogen, ansehen, dann kann man dort eigentlich nur sagen: Ja/Nein, oder: Ist das klinisch signifikant oder nicht – also der Investigator. Hier sehen wir nicht, dass da noch einmal „Verbesserung oder Verschlechterung“ oder „gleichbleibend“ abgefragt wurde. Es ist für uns also schwer nachvollziehbar. Da hätten wir uns Zusatzinformationen gewünscht. Das ist so aus dem Erhebungsbogen nicht ersichtlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Engelhardt.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Die Abfrage „neu aufgetreten im Vergleich zum Beginn der Behandlung“, „verschlechtert“, „gleichbleibend, aber nicht verschwunden“, „verschwunden“ ist in dieser Skalierung in dem elektronischen CRF erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (KBV): Wir haben schon einiges zur Diagnostik bzw. zu den damit verbundenen Problemen gehört. Da ging es aber mehr um die klinischen Aspekte. Nun haben wir in dieser Studie hier eine ITT- und eine mITT- und eine myITT-Population. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist die myITT die, die am ehesten zum Anwendungsgebiet bei der invasiven Aspergillose passt. Da ist festgehalten, dass es sich um eine wahrscheinliche oder mögliche Aspergillose handelt. Hundertprozentig gesichert ist die Diagnose also nicht. Können Sie näher erläutern, ob es unter Studienbedingungen zumindest im weiteren Verlauf nicht auch Möglichkeiten gegeben hätte, die Diagnose etwas genauer zu sichern? Vor allen Dingen interessiert mich, wo hoch der Prozentsatz ist, bei dem sie dann tatsächlich gesichert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte die Frage beantworten? – Noch einmal Herr Engelhardt, bitte.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Zunächst zum Anwendungsgebiet: Sicher ist die wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergillose im Behandlungsgebiet. Inwieweit Fälle mit möglicher invasiver Aspergillose hier auch eine Rolle spielen, kann man durchaus diskutieren. Prof. Maschmeyer hat gesagt, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. „Mögliche Aspergillose“ heißt: klinische Zeichen oder radiologische Zeichen in einem Patienten, der immunsupprimiert ist, ohne mykologischen Nachweis, sodass die möglichen Patienten also durchaus in das Indikationsgebiet hineingehören können.

Zu Ihrer Frage, wie viele Patienten nachgewiesene Aspergillosen hatten: Das waren in dieser Studie ungefähr 13 Prozent der Patienten. Das heißt, die brauchten eine Gewebebiopsie, entweder einen histologischen Nachweis oder eine Kultur aus einem sterilen Gebiet. Das ist durchaus mit früheren Studien vergleichbar. In der Studie von Herbrecht, die zur Voriconazol-Zulassung essenziell war für die invasive Aspergillose, sind das nach Reklassifizierung in Einklang mit den WHO-ATC-Guidelines ungefähr 17 Prozent.

In einer anderen großen Studie von K. A. Marr, die Voriconazol gegen eine Kombination von *renal dysfunction* und Voriconazol verglichen hat, war der Anteil wesentlich geringer – zwei, drei Prozent, glaube ich. Es ist unheimlich schwer, die bioptische Sicherung zu bekommen, denn die Patienten sind oft schwer krank, haben manchmal Gerinnungssituationen, die keine Biopsie zulassen. Und da man die invasive Aspergillose auch nicht-invasiv nachweisen kann mit einem Serum- oder bronchialem Galactomannantest geht, denke ich, der Biopsie-Nachweis zusehends zurück. Es ist ganz normal, dass der Anteil im Gewebe nachgewiesener invasiver Aspergillosen gering ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu? – Herr Prof. Maschmeyer, dann Herr Prof. Groll. Dann die nächsten Fragen von Herrn Wenzel und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Aus klinischer Sicht würde ich da gern kommentieren, dass diese Kriterien der möglichen, wahrscheinlichen und gesicherten invasiven Pilzinfektionen ausschließlich zur Bewertung klinischer Studien von den Experten entwickelt worden sind. Ich war an der aktuell gültigen beteiligt. Es ging darum, dass man sich im Nachhinein bei Studien auf diesem Gebiet diese Untergruppen genauer anschaut, um die Wirksamkeitsdaten besser vergleichen zu können. Es ist aber explizit so, dass diese Definitionskriterien keine Guidelines sind, sondern Definitionskriterien, die nicht für die klinische Therapieentscheidung herangezogen werden sollen. Dass das dennoch immer mal wieder passiert, dass auch am Krankenbett gesagt wird „Na ja, mit den und den Symptomen ist es ja vielleicht eher eine mögliche Aspergillose und keine wahrscheinliche“, hängt damit zusammen, dass wir uns so oft mit diesen Definitionen beschäftigen müssen. Aber es wäre verheerend, wenn man am Krankenbett sagen würde „Da ist ein Patient, akute Leukämie, null Leukozyten seit vier Tagen, Antibiotika ineffektiv, im CT der typische Befund eines Lungeninfiltrats: Ja, das ist ja nur eine mögliche Aspergillose, da gucken wir jetzt mal, bis wir das nachgewiesen haben.“ Wenn wir das nachgewiesen haben, ist der Patient in einem deutlich schlechter therapierbaren Zustand. Deswegen würde ich davor warnen, zu sagen: „Da sind ja nur so und so viele gesicherte Aspergillosen, deswegen wissen wir ja über den größten Teil der Patienten gar nicht, was die hatten.“ Das wäre fatal. Die klinische

Diagnose bei diesem Patienten war: invasive Aspergillose oder invasive Mukormykose, und die Entscheidung musste gefällt werden, sie zu behandeln: entweder mit der Substanz oder mit der Vergleichssubstanz. Dafür gab es natürlich Kriterien, aber das sind nicht die EORTC-Kritierien.

Herr Prof. Dr. Groll (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.): Nur ganz kurz: Diese EORTC-MSG-Kriterien sind internationale Kriterien zur diagnostischen Bewertung der invasiven Aspergillose. Sie sind mit der Einführung wirksamer Medikamente und dem Bedarf an klinischen Studien entwickelt worden. Diese Kriterien sind akzeptiert, auch bei den Zulassungsbehörden.

Wenn man wartet, bis man eine gesicherte Aspergillose hat, erhält man entweder Autopsiediagnosen oder Diagnosen bei einzelnen Patienten, bei denen man eine Biopsie durchführen konnte. Die Kategorie „wahrscheinliche Aspergillosen“ sind mikrobiologische Befunde, die nicht aus sterilen Kompartimenten kommen, das heißt, aus dem Bronchialbaum heraus ein mikrobiologischer Nachweis, der natürlich auch immer eine Kontamination durch eine zufällige Besiedlung sein kann. Diese Kriterien haben auch verschiedene Arme. Das ist einmal das Risiko, das dort eingeht, das sind die mikrobiologischen Befunde und die Bildgebung. Das ist sehr breit in dem Zustand des Patienten abgesichert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich kann Ihnen beipflichten, dass die Autopsiediagnose sicherlich eine ungeeignete Diagnose zur Einleitung einer zielführenden Arzneimitteltherapie ist. – Herr Wenzel, Frau Müller, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Wenzel (Patientenvertreter): Da haben Sie recht, Herr Hecken. Wir haben das große Glück, dass wir heute gleich zwei Stammzelltransplantierte hier sitzen haben. Ich habe auch persönlich Erfahrung mit der Aspergillose, allerdings nicht im akuten, frühen Zustand, sondern in einem späteren Verlauf, also nach der Stammzelltransplantation.

Ich weiß aus eigener Erfahrung, dass dieser Pilzbefall auch später stattfinden kann. Meine Frage richtet sich an den pU: Warum haben Sie keine Lebensqualitätsdaten erhoben – gerade bei dem Vorteil oral gegen i.v. bei der Mukormykose? Es hätte sich doch angeboten, da nachzuweisen, dass sich die Lebensqualität deutlich verbessert.

Herr Dr. Kuessner (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Wir würden es auch begrüßen, wenn solche Daten vorlägen. Die Studien wurden vor über sieben Jahren initiiert. Ich glaube, zu dem Zeitpunkt gab es auch keine validierten Studien in dem Bereich. Uns ist auch nicht bekannt, dass in einer anderen großen klinischen Studie solche Daten erhoben wurden. Mehr können wir dazu leider nicht sagen.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe eine Frage an die klinischen Experten. Sie haben dargelegt, dass in der Regel ein früher Erregernachweis nicht gelingt und bereits bei Verdacht behandelt wird, und haben die große Wichtigkeit des ganz frühen Therapiebeginns hervorgehoben. Nun ist meine Frage: Was haben Sie eigentlich gemacht, bevor wir die Therapieoption Isavuconazol hatten, die ja bei beiden Erregern wirksam ist? Was haben Sie früher gemacht, wenn Sie noch keinen Erregernachweis hatten, was ja wahrscheinlich der Standard war, aber eine Therapie auf jeden Fall beginnen mussten? Haben Sie eine Doppeltherapie gemacht? Haben Sie auf Verdacht behandelt? Also: Was ist jetzt besser oder anders als früher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Maschmeyer bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Wir haben in solchen Fällen entweder einen indirekten Nachweis einer Aspergillose gehabt, indem Patienten im Blut das Antigen für Aspergillus aufwiesen, das Galactomannan. Oder wir haben, wenn das nicht vorlag, liposomales Amphotericin B gegeben – i.v. Das ist ja gegen beides wirksam.

Die Krux ist, dass man das dann irgendwann auf eine orale Therapie umsetzen muss, weil man die Patienten täglich damit behandeln muss, und das geht ambulant nun einmal nicht. Dann muss man sich entscheiden, ob man auf eine orale Weiterbehandlung mit Voriconazol geht, also die Mukormykose als Differentialdiagnose außen vor lässt, oder eine Behandlung mit Posaconazol oral macht. Das ist gegen beides wirksam, ist aber für die Behandlung von Mukormykosen nicht zugelassen. Das ist das, was wir bislang gemacht haben. Mittlerweile ist Posaconazol aber Standard zur Prophylaxe dieser Patienten mit AML, und damit ist es schon etwas ungünstig, das hinterher weiter zu geben.

Frau Dr. Müller (KBV): Zusammenfassend gesagt: In der Frühphase haben Sie Amphotericin B gegeben, um beide Varianten sicher zu erfassen? – Okay.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Ja, dafür gibt es Leitlinien, wie man sich in der Situation verhält. Die jüngste ist im letzten Jahr erschienen, und da wird liposomales Amphotericin B oder Voriconazol als Option genannt, wobei, wenn eine Mukormykose vorliegen könnte, dass liposomale Amphotericin B vorgezogen werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Prof. Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.): Wir sollten auch berücksichtigen: Die Mukormykose ist eine sehr seltene Erkrankung. Diese Studie ist international durchgeführt worden, und aus Sicht der Anwender ist es begrüßenswert, dass eine Zulassungsstudie in diesem Indikationsgebiet initiiert wurde, weil sich noch keiner der pharmazeutischen Hersteller darangemacht hat. Aus diesem Blickwinkel kann man es auch sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (KBV): Auch zur Mukormykose und zur bisherigen Standardtherapie oder immer noch Standardtherapie, denn wenn ich richtig verstehe, ist Isavuconazol jetzt irgendwie second-line. Kommt Isavuconazol infrage, wenn Amphotericin B nicht geeignet ist? Das ist eine sehr schwammige Formulierung, angesichts derer wir darüber nachgedacht haben: Für wen ist es denn nicht geeignet? Sicherlich nicht für die, die nicht darauf angesprochen haben, und diejenigen, die es nicht gut vertragen.

Die Zusatzfrage lautet: Wie viele Patienten vertragen dieses Medikament, also Amphotericin B liposomal, in dieser hohen Dosierung über zwölf Wochen? Aus der Herbrecht-Studie – das war invasive Aspergillose – gewannen wir den Eindruck, es waren nur ganz kurze Zeiten, über die überhaupt behandelt werden konnte. Es stellt sich daher die Frage: Wie sähe die Wirksamkeit von Isavuconazol im Vergleich zu Amphotericin B aus? Da gibt es eine Fallkontrollstudie, die im Lancet publiziert worden ist, wo gematchte Vergleiche zu Registerpatienten vorgenommen wurden. Vielleicht könnten Sie, Herr Kuessner, das noch einmal vorstellen und uns erläutern, wie der Stellenwert von Amphotericin B, Herr Maschmeyer, bei der Mukormykose von der klinischen Seite eigentlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Prof. Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Ich kann das gern kommentieren. Es gibt bei der alten Herbrecht-Studie 2002 ja ein anderes Amphotericin B als das, was wir heute geben, nämlich das konventionelle Desoxycholat-Amphotericin B. Heute geben wir liposomales Amphotericin B als First-Line-Substanz, und auch nur das ist in hoher Dosis überhaupt diskutabel für die Therapie einer Mukormykose.

Selbst bei invasiver Aspergillose gibt es Daten vom Ende der 90er-Jahre, die Gesamtbilanzen unter den damals verfügbaren Antimykotika gezeigt haben. Diese Bilanzen waren unter normalem Amphotericin B oder Flucytosin oder Itraconazol fast die einzigen Substanzen, die irgendwie benutzt wurden bei Aspergillusinfektionen. Diese Bilanzen waren verheerend. Alle ZNS-Aspergillosen waren tödlich. Die Überlebensraten der Patienten, die mit konventionellem Amphotericin B behandelt wurden, waren ebenfalls deprimierend, weil wir dieses Medikament häufig nicht in der gebotenen Dosierung geben konnten wegen Schüttelfrost, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Hypokaliämie. Dann wurden die Dosen reduziert, es wurde Cortison hinzugegeben, und das alles führte dann auch dazu, dass die Therapie nicht konsequent durchgeführt werden konnte. Mit liposomalem Amphotericin B ist das in der Regel möglich. Es führt aber in einem gewissen Umfang zu Nierenfunktionsstörungen wie der Hypokaliämie. Und es gibt eine ganze Reihe Patienten, die auf die Infusion mit liposomalem Amphotericin B mit Unverträglichkeit reagieren, sei es mit Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Weichteilschmerzen, Fieber usw.

Dazu, wie viel Prozent das sind, kenne ich im Moment keine präzisen Daten. Ich würde sagen, es ist ungefähr ein Drittel.

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

Herr Prof. Dr. Groll (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.): Zur Verträglichkeit: Das liposomale Produkt ist grundsätzlich besser verträglich als das ursprüngliche Amphotericin-B-Desoxycholat, sodass in der Regel die Kreatininanstiege managebar sind. Was aber ein klinisches Problem ist, ist die Hypokaliämie, die ziemlich absehbar bei den Patienten eintritt, sodass eine Therapie in diesen hohen Dosierungen praktisch dann vielleicht für zwei, drei Wochen durchführbar ist , aber aufgrund des hohen Kaliumbedarfs, der durch die parenterale Zufuhr des Kaliums dann an irgendeinem Punkt auch nicht mehr ausgeglichen werden kann, weil man einfach nur eine bestimmte Rate an Kalium infundieren kann, oft limitierend ist. Die Hypokaliämie, das sind Situationen, würde ich sagen, und einzelne Patienten, die eben einen relevanten Kreatininanstieg haben, der in dem Zusammenhang ihrer Gesamtmorbidität nicht mehr akzeptierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann bitte pU, Herr Engelhardt.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Wir wollten noch zwei Punkte zur Quantifizierung des einen Drittels bringen, das Prof. Maschmeyer erwähnte. Es gibt eine vor wenigen Monaten in Frankreich von der Gruppe um Olivier Lortholary publizierte Studie, die die zweitgrößte interventionelle Studie zur Mukormykose darstellt; das hat Frau Lantenier publiziert. Das sind 34 Patienten, die mit 10 mg/kg AmBisome therapiert wurden. Von den Patienten, die den Tag 28 erleben, haben zu dem Zeitpunkt 30 Prozent eine

fortschreitende Erkrankung. Das würde einem Drittel Therapieversager entsprechen, die überleben.

In der Studie wurde auch gezeigt, dass 40 Prozent der Patienten eine Verdopplung des Kreatininwerts zeigen und ungefähr 40 Prozent ein Serumkalium kleiner 3 aufweisen. Es gibt auch noch einen Split für das Serumkalium 2,5, aber die Zahl müsste ich nachschauen. Das zeigt also die Größenordnung. Das ist schon eine beträchtliche Gruppe. Das wären die Patienten, denke ich, die liposomales Amphotericin B gesehen haben und dann entweder aufgrund von Nichteffektivität oder Intoleranz ein anderes Medikament brauchen.

Die Formulierung des Indikationsgebiets ist von der EMA so gewählt worden, dass keine Formulierung verwendet wurde, das Isavuconazol noch bei Patienten einzusetzen, die intolerant oder refraktär sind, sondern für die Amphotericin B nicht angemessen ist. Das heißt, man hat hier ein Segment auch von Primärtherapie für Patienten, wo man von vornherein sagt: Zum Beispiel aufgrund von Nierenproblemen oder anderen Problemen ist Amphotericin B hier nicht angemessen. – Es ist also keine reine Zweitlinientherapie. Das war der erste Punkt.

Der zweite Punkt war der Vergleich zu externen Kontrollen. Es sind hier wie gesagt mehrere Vergleiche angestellt worden. Zum einen kann man sich in Literaturvergleichen die Mortalität im Vergleich zu epidemiologischen Studien anschauen. Da gibt es fünf oder sechs Studien, bei denen mehr als 20 Patienten mit Mukormykose behandelt worden sind. Da ist die Mortalität in der Vitalstudie mit den historischen Daten vergleichbar.

Das Zweite, die gematchte Kontrollanalyse: Da hat man im Fungiscope-Register mit Amphotericin B behandelte Patienten gesucht und hat dann geblindet gematcht, und zwar aufgrund des Schweregrades der Erkrankungen. Als schwer wurde eingeschätzt entweder ZNS-Befall oder disseminiert aufgrund der zugrunde liegenden hämatologischen Malignitätserkrankungen und aufgrund dessen, ob zusätzlich ein chirurgischer Eingriff erfolgt ist oder nicht. Da war es dann so, dass zu den 21 primärtherapierten Patienten in der Vitalstudie in 33 Kontrollen ermittelt wurde: Die Mortalität war ca. 33 Prozent in der Vitalstudie im Antrag 42, verglichen zu 39 Prozent in den Kontrollen. Das weist zusammen mit den Literaturdaten auch darauf hin – das waren überwiegend liposomale Amphotericin-B -Patienten, also zwei Drittel –, dass Isavuconazol einen ähnlichen Überlebensvorteil hervorrufen kann wie Amphotericin B oder liposomales Amphotericin B.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (G-BA): Ich habe eine Frage an Herrn Prof. Maschmeyer. Sie hatten das Thema Infektion des Gehirns angesprochen und in dem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass dieser Wirkstoff anders als andere geeignet sei, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Hängt das mit der pharmakologischen Zusammensetzung zusammen, oder wie kann man das erklären?

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Das wüsste ich auch gerne – Entschuldigung. Es ist schwierig, denn es gibt so wenig klare Daten darüber, und wenn es Daten gibt, dann sind sie wie im Falle Isavuconazol an experimentellen Tiermodellen ermittelt. In dem Fall gibt es ein Rattenmodell, wo man geschaut hat, in welchen Kompartimenten des Versuchstieres dann welche Konzentrationen von Isavuconazol da sind, und das sieht sehr ermutigend aus.

Ich kann nur vermuten, dass es an der Größe des Moleküls liegt. Wir wissen, dass Itraconazol und Posaconazol, die pharmakologisch relativ verwandt miteinander sind, große Moleküle sind und nicht die Blut-Hirn-Schranke überschreiten. Voriconazol und Fluconazol können das, und Isavuconazol scheint von der Größe der Moleküle her eher geeignet, da hindurchzugehen, als Itraconazol oder Posaconazol. Das Problem ist aber, dass wir bei einem durch eine Pilzinfektion befallenen Gehirngewebe einerseits eine Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke per se haben, weil das bei schweren Entzündungen der Fall ist, und andererseits nekrotisches Gewebe vor uns haben, in das Blut nicht mehr ohne Weiteres hineingeht. Insofern ist das, was wir an pharmakologischen Daten aus der Literatur sehen, ohnehin nur sehr annäherungsweise und vielleicht am ehesten dafür zu benutzen, dass man sagen kann: Die und die Substanz geht definitiv da nicht hin. – Und wenn auch noch eine Nekrose vorliegt, wird man damit nichts erreichen. Daraus resultiert, dass in der Denning-Arbeit von 1998 ZNS-Aspergillosen mit einem Überleben von null einhergehen. Heute, bei Voriconazol wissen wir: Es sind 30 Prozent, die das überleben. Das ist offensichtlich ein pharmakologisch relevanter Unterschied. Wenn Isavuconazol das ebenfalls kann, ist das für uns eine sehr willkommene Bereicherung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Oppermann und dann Herr Wenzel.

Herr Dr. Oppermann (G-BA, Abteilung Arzneimittel): Sie haben in Ihrem Dossier oder auch in der Stellungnahme noch einmal explizit die Subpopulation der knochenmarkstransplantierten Patienten verdeutlicht. Inwiefern gehen Sie da von einem besonderen Nutzen aus? Diese Population wird in der Fachinformation zum Beispiel nicht als besonders ausgewiesen; sie kommt da so eigentlich nicht vor. Können Sie erläutern, was das Besondere ist oder ob da ein Zusatznutzen beansprucht wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Engelhardt, bitte.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Ich glaube nicht, dass es die Absicht war, hier einen besonderen Zusatznutzen für diese Subgruppe zu reklamieren. Was diese Subgruppe exemplarisch zeigt, ist das bessere Leberverträglichkeitsprofil verglichen mit Voriconazol. Das ist eine Gruppe von Patienten, die aufgrund ihrer Grunderkrankungen in der Regel intensive Chemotherapieverfahren hinter sich haben und auch von daher ein erhöhtes Hepatoxititätsrisiko aufweisen.

Worauf wir da noch einmal hinweisen wollten, ist, dass sich bei Voriconazol, wenn man die Gruppe von Patienten mit und ohne allogener Knochenmarkstransplantation vergleicht, das hepatische Nebenwirkungsrisiko von der einen Gruppe gegenüber der anderen verdoppelt. Bei Isavuconazol ist da, wenn überhaupt, nur ein sehr geringer Anstieg in therapiebedingten Nebenwirkungen zu sehen.

Die Gruppe ist auch von der Arzneimittelinteraktionsschiene noch für Isavuconazol sicherlich gut geeignet, da möglicherweise doch geringere Nebenwirkungen mit Immunsuppressiva dann auftreten. Aber wie gesagt: Wir haben das eigentlich mehr exemplarisch in das Dossier gebracht, um die großen Unterschiede in besonders vulnerablen Populationen zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Oppermann? – Danke schön. – Dann Herr Wenzel, Frau Wenzel-Seifert und Frau Lange.

Herr Wenzel (Patientenvertreter): Ich habe eine Nachfrage an die Herren Professoren Groll und Maschmeyer. Sie hatten eben erwähnt, dass eine der Spätfolgen eine erhöhte

Hautkrebsrate sein könnte. Gibt es darüber genauere Daten, also in welchem Ausmaß und wann? Denn es macht ja wenig Sinn, wenn ich die Aspergillose überlebe und zwei Jahre später an Hautkrebs sterbe. Das würde mich als Patient interessieren.

Eine zweite Frage: Ist dieses Risiko bei den Therapieoptionen eigentlich auch so da, wie ich es eben wahrgenommen habe, dass es bei Isavuconazol sein könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet? – Herr Groll, bitte.

Herr Prof. Dr. Groll (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.): Ich versuche es. Es ist eine für das Voriconazol relativ spezifische Nebenwirkung, eine Phototoxizität, die im Zusammenhang mit der Einnahme des Medikaments an lichtexponierten Stellen im Gesicht und an den Händen auftritt. Den Mechanismus kann ich Ihnen jetzt nicht darlegen, aber der ist ähnlich, wie er in der Neuroblastomtherapie nach Gabe von Retinoiden beobachtet wird.

Im Zusammenhang mit langständiger Immunsuppression, zum Beispiel bei organtransplantierten Patienten, die lebenslang Immunsuppressiva nehmen müssen, und kontinuierlicher Lichtexposition, zum Beispiel in Arizona oder Kalifornien, sind, wenn ich es überblicke, zwischen 40 und 50 Fälle berichtet worden. Es gibt also eine pharmakologische oder biologische plausible Erklärung.

Bei anderen Mitgliedern dieser Stoffklasse ist das nicht beobachtet worden. Es ist mir nicht erinnerlich, dass das für Itraconazol, Posaconazol, Isavuconazol bekannt sei. Gut, da haben wir keine großen Beobachtungsdaten, aber dass es da erwartet wird, ist mir nicht bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur, um das klarzustellen, weil ich die Frage von Herrn Wenzel eben anders verstanden habe: Sie haben das als spezifisches Problem für Voriconazol angesprochen, dass eben bei dem hier zu bewertenden Wirkstoff nicht beobachtet worden ist.

(Prof. Dr. Groll: Ja.)

So hatte ich Sie auch in Ihrer Eingangsbemerkung verstanden, jenseits der Frage, ob wir jetzt hier in Kalifornien, Florida, Arizona oder Berlin sind.

(Prof. Dr. Groll: Ja, das ist eine Langzeitfolge.)

Das heißt, das wäre ein Prä des hier in Rede stehenden Wirkstoffes gegenüber Voriconazol.

(Prof. Dr. Groll: Ja.)

Das war der Punkt, okay,

(Prof. Dr. Groll: Ja. Bei der Langzeiteinnahme.)

damit wir das auch klar fürs Protokoll haben. – Herr Wenzel, das ist klar, ja? – Das war jetzt die Zusammenfassung.

Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Lange.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (KBV): Ich habe auch noch zwei Fragen zu den Nebenwirkungen bzw. zu den pharmakokinetischen Interaktionen und Nebenwirkungen. Wir haben noch gar

nicht erwähnt – das habe ich auch Ihrer Stellungnahme entnommen –, dass das Isavuconazol QT-Zeit-verkürzend wirkt im Gegensatz zu Ketoconazol und Voriconazol. Können Sie noch kommentieren, inwieweit das ein Vorteil ist? Es kann ja auch ein Nachteil sein, weil es ja ein QT-Kurzzeitsyndrom gibt; das war mir gar nicht so bekannt. Ich weiß nicht, welche Rolle das tatsächlich spielt, wie häufig das vorkommt.

Die zweite Frage: Ich habe der Fachinformation entnommen, Sirolimus und Voriconazol ist eine Kontraindika-tion. Inwieweit ist damit eigentlich eine Limitation der Anwendung von Voriconazol bei immunsupprimierten Patienten gegeben? Welche Bedeutung hat diese Kontraindikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Engelhardt, bitte.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Es ist richtig: Isavuconazol verkürzt aufgrund einer spezifischen pharmakologischen Komponente die QT-Zeit. Das hat vermutlich keinen Krankheitswert und sehr geringe Implikationen auf die Fachinformation. Es gibt eine Kontraindikation für familiäres Short-QT-Syndrom, was eine absolute Rarität ist und eine Vorsichtsmaßnahme gegen Medikamente, die auch die QT-Zeit verkürzen, die es kaum gibt.

Das Rufinamid ist ein antiepileptisches Medikament für eine ganz schmale Indikation. Die klinische Relevanz dessen ist also gering.

Wenn man sich die kardiovaskulären Nebenwirkungen anschaut, stellt man fest, dass die zwar nicht statistisch signifkant sind, aber numerisch mehr als 5 Prozent geringer mit Isavuconazol. Und auch bei Nebenwirkungen wie zum Beispiel *Cardiac arrest* sind niedrigere Raten gesehen worden. Ob das ein klinischer Ausdruck und ein Vorteil gegenüber Voriconazol sein könnte, basierend auf dem QT-Effekt, ist aber rein spekulativ. Aber zumindest sieht man keine Signale in die entgegensetzte Richtung.

QT-Zeit-Anstiege in der SECURE-Studie von mehr als 30 Millisekunden wurden ungefähr in 20 Prozent Isavuconazol und 40 Prozent Voriconazol beobachtet. Da ist also ein deutlicher Unterschied. Die Verkürzungen sind in einem wesentlich geringeren Ausmaß vorhanden.

Inwieweit das ein Vorteil ist? Es gibt einzelne Patienten, die wir im Rahmen von *Compassionate Use* in Ländern behandelt haben, wo das noch nicht zugelassen worden war, die Voriconazol oder auch Posaconazol aufgrund von QT-Zeit-Verlängerung nicht einnehmen konnten, die also mit der korrigierten QT-Zeit auf über 500 Millisekunden gegangen sind. Wie relevant der Vorteil im klinischen Alltag ist, würde ich die klinischen Kollegen zu beurteilen bitten.

Zu Sirolimus: Fakt ist, dass der Spiegel von Sirolimus bei gleichzeitiger Eingabe von Voriconazol ungefähr verzehnfacht wird. Deshalb ist das kontraindiziert. Bei Isavuconazol wird das um das 1,8- bis 2-Fache erhöht. Deshalb kann man das letztendlich gemeinsam geben. Die Relevanz dafür würde ich ebenfalls die klinischen Kollegen bitten zu beurteilen. Ich glaube, es ist für uns eher schwierig, dazu etwas zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spannend! Wer möchte? – Herr Maschmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Man sollte vielleicht, was die QT-Thematik angeht, noch einmal darauf hinweisen, dass sämtliche Makrolidantibiotika, einige Flurochinolone etc. durchweg diese Effekte auf die QT-

Zeit haben. Trotzdem sind Makrolidantibiotika *first line*, breit in den Leitlinien zur Therapie ambulant erworbener Pneumonien enthalten, ohne dass man vorher eine kardiologische Analyse machen muss. Da ist das wesentlich relevanter.

Wir benutzen Voriconazol jetzt seit etwa 2002. Wir haben eine große Klientel von Leukämiepatienten und sehen dies Phänomen klinisch nicht. Also jemand, der plötzlich eine Torsade-des-pointes oder irgendwas bekommen hätte, das ist mir auch in den letzten 30 Jahren nicht untergekommen. Fairerweise muss ich sagen: auch nicht mit den Makrolidantibiotika. Aber die interagieren auch heftig, vor allen Dingen das Clarithromycin, und es wird erstaunlich häufig ignoriert.

Für Voriconazol ist eine Thematik, die vom Hersteller selbst auch immer betont wird. Jeder von uns hat einen kleinen Leporello in der Kitteltasche, worin steht, welche Medikamente man in der Dosierung adaptieren muss und welche kontraindiziert sind. Für viele andere Medikamente, die mindestens ein ähnliches Interaktionspotenzial haben, gilt das nicht. Aber es ist ein relevanter Punkt, dass über die Interaktion mit verschiedenen Cytochrom-P450-Isoenzymen – also nicht nur 3A4, sondern 2C9 zum Beispiel – eine ganze Reihe wirklich relevanter Stoffgruppen wie die Statine zum Beispiel betroffen sind, natürlich immer das Carbamazepin – aber das benutzen wir sehr wenig. Lang wirksame Barbiturate sind ein Thema und viele solcher Gruppen, die im klinischen Alltag häufig eingesetzt werden. Da müssen wir beim Voriconazol immer einen Blick drauf werfen, was leider in der klinischen Anwendung viel zu selten gemacht wird. Wenn das Isavuconazol dort eine größere therapeutische Sicherheit hat, ist das sicher hilfreich. Für die stammzelltransplantierten Patienten ist ganz klar, dass wir eine ganze Reihe von Medikamenten nicht gemeinsam mit Voriconazol geben dürfen, denn das sehen wir dann tatsächlich an einer Verfünffachung, Verzehnfachung der Lebertransaminasen etc. Das kann man eins zu eins nachvollziehen. Insofern ist das eine heikle Klientel. Da kennst du dich, glaube ich, noch ein bisschen besser aus; willst du es noch kommentieren?

Herr Prof. Dr. Groll (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e. V.): Ich wollte vielleicht unterstützen, dass Interaktion und Reizleitungsveränderungen schon relevant sind, weil in der Klinik nicht genug darauf geachtet wird. Da braucht man schon einen Pharmakologen, der bei der Visite dabei ist, der auf das Interaktionspotenzial von Medikamenten hinweist, vor allem in der Supportiv-Therapie. Und dass besonders auf Reizleitungsstörungen geachtet wird bei Visiten, bei der Anordnung von Medikamenten ist auch eher selten. Da ist ein Medikament, was weniger Interaktions- oder Schadenspotenzial hat, sicherlich von Vorteil.

Zur Interaktion Sirolimus und Voriconazol: Es ist laut Fachinformation kontraindiziert. Es gibt in der Literatur publizierte Algorithmen, die Dosisanpassungen vorschlagen, wie man die beiden Medikamente, wenn sie denn gegeben werden mussten, auch gemeinsam geben kann. Die Gefahr ist eben, dass es letztendlich zu einer Überdosierung des Immunsuppressivums kommt. Wir hatten einmal einen Patienten, der Tacrolimus eindosiert wurde unter kontinuierlicher oder chronischer Voriconazol-Gabe. Der ist innerhalb von drei Tagen – über das Wochenende – dialysepflichtig geworden. Das ist vielleicht ein Extrembeispiel, aber so etwas kann dann schon einmal passieren. Deswegen ist das Interaktionspotenzial für den Kliniker schon sehr relevant, gerade weil bedauerlicherweise im Alltag nicht so darauf geachtet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lange, bitte.

Frau Dr. Lange (GKV-Spitzenverband): Sie haben mehrfach die Vorteile von Isavuconazol bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen herausgearbeitet. Da habe

ich mich gefragt, wie Sie wohl die Daten aus den Phase-1-Studien bewerten. Wir haben da ja bei 25 Prozent der gesunden Patienten eine deutliche Erhöhung der Nierenretentionsparameter: um etwa 25 Prozent und bei wenigen Patienten noch weit höher. Das hat für mich nicht ganz zusammengepasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kuessner? Herr Engelhardt.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): In gesunden Probanden – glaube ich, was Sie da sehen ist der maximale Anstieg vom Ausgangspunkt, also vom Studienbeginn, und da gibt es natürlich biologische Schwankungen, der Nierenfunktionsparameter, die dann auch in einen solchen Bereich gehen, wo mal ein um 25 Prozent erhöhter Wert gemessen wird. Es werden allerdings auch 25 Prozent erniedrigte Werte dann gemessen. Ich glaube, das ist eher eine Frage, wie die Daten aufgenommen werden. Ich müsste mir noch einmal die mittlere Änderung von der Baseline anschauen, aber meines Wissens war da nie irgendetwas gesehen worden. Das ist eher ein Capture-Effekt, dass man, wenn man nur in eine Richtung guckt, halt in der einen Richtung Werte erhält, die ansteigen. Aber wenn man dann in beide Richtungen guckt, sieht man, dass das doch mehr eine Zufallsschwankung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Patientenvertretung noch einmal.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Aus unserer Sicht ist es grundsätzlich ärgerlich, wenn keinerlei Informationen zur Lebensqualität vorliegen. Ich könnte mir vorstellen, es liegt in dem Fall an der extremen Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, zumindest in der Akutsituation. Jetzt sagten Sie aber auch, Herr Prof. Maschmeyer, dass Symptome und Bedrohlichkeit der Erkrankung gar nicht so sehr korrelieren. Können Sie einschätzen, wie viele Patienten das betrifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte die Frage von Frau Dr. Holtkamp beantworten? – Herr Masch-meyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Ich verstehe Ihre Frage so, dass Sie wissen möchten, bei wie viel Patienten sich die Erkrankung nicht klinisch bedrohlich präsentiert, aber in Wirklichkeit bedrohlich ist. Das sind eigentlich die meisten Patienten, die wir sehen, also akute Leukämien, Knochenmarkaplasie, Fieber, Patienten, die nicht auf Antibiotika ansprechen, und im CT neue Infiltrate die der Lunge. Manche haben auch Infiltrate in den Nebenhöhlen, wo möglicherweise auch das Reservoir bei manchen Patienten ist. Das ist grundsätzlich für die Patienten außer mit anhaltendem Fieber nicht unbedingt mit einer klinischen Symptomatik verbunden, weil die Lunge im Inneren ja keine Schmerzempfindung hat, sodass, solange die Pleura, also das Rippenfell, nicht betroffen ist, auch keine atemabhängigen Schmerzen auftreten. Trotzdem ist das ein bedrohliches Krankheitsbild. Sie kennen diese CT-Sequenzen, wo sich so ein Infarkt, der sich dann ja durch Aspergillus oder Mukor bildet, innerhalb von wenigen Tagen dann dramatisch ausweitet. Dementsprechend ist es extrem wichtig, dass wir die Patienten regelmäßig daraufhin überprüfen, ob sie solche Zeichen haben, ob sie im CT solche Infiltrate haben und dann ganz frühzeitig auch sagen: Okay, da spricht alles für Aspergillus oder Mukor, und da gehen wir entsprechend rein. – Aber wir können das nicht an der Schwere der Symptomatik oder irgendeinem Laborparameter wie dem CRP oder sonst etwas festmachen. Sondern das ist das, was wir eben

machen müssen. Wir müssen immer einen Schritt schneller sein als die Krankheit. Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Müller, dann Frau Wegmann.

Frau Dr. Müller (KBV): Eine ergänzende Frage an Herrn Prof. Maschmeyer. Ich habe Sie so verstanden, dass, wenn diese Erkrankungen symptomatisch werden oder wenn ein gesicherter Erregernachweis gelingt, eigentlich schon der Zeitpunkt eingetreten ist, wo die Patienten nicht mehr lange zu leben haben oder in Kürze versterben. Das könnten Sie so bestätigen? Wenn das so wäre, würde das auch heißen, dass sozusagen eine Erhebung der Symptomatik in diesem speziellen Krankheitsbild nur sehr eingeschränkt relevant wäre.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.): Ja. Ich zitiere dazu gern eine Untersuchung aus Innsbruck, wo etwas über 60 Patienten in einer ähnlichen Situation – schwer immunsupprimiert, Fieber, kleines Lungeninfiltrat – invasiv untersucht wurden. Da hat man mit einer Nadel reingestochen. Jetzt hätte man eigentlich erwartet, dass es da eine riesige Vielfalt verschiedenster Zustände gibt. Aber es waren 80 Prozent Schimmelpilze oder Fadenpilze, und davon waren zwei Drittel Aspergillus und ein Drittel Mukormykosen. Das heißt, die Unterstellung, dass Patienten in einer solchen Risikosituation, die Fieber haben, die Antibiotika bekommen und trotzdem Lungeninfiltrate entwickeln, eine Schimmelpilzinfektion haben, ist wahrscheinlich zu 80 Prozent zutreffend. Das nur noch einmal als Republik zu der Thematik EORTC-Kriterien, denn nach den Kriterien wäre das eine mögliche und nicht einmal eine wahrscheinliche Aspergillose, wenn Sie so etwas sehen. Klinisch heißt das aber, dass diese Patienten ein ganz hohes Risiko haben, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden, dass sich das dann so ausweitet, dass man sie nicht wieder stabilisieren kann. Das kenne ich noch aus den Achtziger- und Neunzigerjahren, wo uns diese Patienten serienweise gestorben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wegmann, bitte.

Frau Wegmann (GKV-Spitzenverband): Ich habe eine Frage zu der Tatsache, dass keine Dosiswirksamkeitsstudien vorliegen; zumindest ist das der Nutzenbewertung zu entnehmen. Auch im EPA wird das ja häufig thematisiert. An einer Stelle bezogen auf die arzneimittelbedingten Todesfälle wird unter anderem auch die Vermutung aufgestellt, dass die Isavuconazol-Patienten gegebenenfalls unterdosiert gewesen sind und bei höheren Dosierungen aber die Nebenwirkungen vermehrt aufgetreten wären. Könnten Sie hierzu noch einmal Stellung nehmen, wie sich dann gegebenenfalls das Bild verändert hätte, ob es auch aus der Klinik schon Erkenntnisse gibt, ob hier die Dosierung nicht angemessen war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Engelhardt, bitte.

Herr Dr. Engelhardt (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Die Mechanik der Dosisfindung für Pilzmedikamente ist von der Struktur her ähnlich wie für antibakterielle Substanzen. Das heißt, man nimmt primär *in-vitro*-Daten zur Hand, dann Tiermodelle und schaut sich dann die Pharmakokinetik im Menschen an, und letztlich basiert darauf auch eine Dosisrationale. Die Dosisrationale für Isavuconazol ist primär für die Therapie invasiver Aspergillose einmal formal gemacht worden, weil das Problem bei Mukormykose ist: Es gibt keinen Zielwert, den man dort anstrebt. Es gibt keine MHK-Grenzwerte für Mukormykose aufgrund der Komplexität der Erkrankung.

Von der klinischen Seite kann man sicher sagen, dass die Dosis adäquat ist, hat gegen den Goldstandard in invasiver Aspergillose nicht Unterlegenheit für Mortalität und Morbidität gezeigt, hat in der Therapie der Mukormykose letztendlich über indirekte Vergleiche einen ähnlichen Überlebensvorteil gezeigt, wie ihn Amphotericin B oder liposomales Amphotericin B hat. Ob es Einzelfälle gibt, die höhere Dosen brauchen, ist immer diskutabel, aber ich glaube, das ist für jedes Medikament so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Fragen, Frau Wegmann? – Gut. Weitere Fragen sehe ich nicht mehr. Dann würde ich jetzt den pharmazeutischen Unternehmern noch einmal Gelegenheit geben, sofern erforderlich, geboten, notwendig aus Ihrer Sicht, die letzten 1 Stunde und 20 Minuten zusammenzufassen. Dann würden wir diese Anhörung beenden. Kundschaft wartet wieder vor der Tür; wir sind schon etwas in Verzug. Bitte schön, Herr Kuessner.

Herr Dr. Kuessner (Basilea Pharmaceutica International Ltd): Vielen Dank für die Diskussion. Ich denke, wir haben alle Punkte besprochen, von denen Sie eingangs auch sagten, dass sie wichtig wären. Wir haben über die verschiedenen Vorteile gesprochen. Unsererseits brauchen wir dem nichts hinzuzufügen. Wenn Sie im Nachgang noch Fragen haben, kommen Sie einfach auf uns zu. Wir würden sie gern beantworten.

Wir bedanken uns für das heutige Gespräch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dass Sie hier waren. Es war spannend; man lernt ja hier nie aus. Mit dieser Schimmelpilzproblematik haben wir uns hier relativ selten beschäftigt. Auf anderen Therapiegebieten sind wir deutlich weiter und deutlich firmer. Insofern sage ich einmal: Es geht hier nicht um den Spaßfaktor, aber es hat Spaß gemacht, einmal in solche, andere Bereiche vorzudringen.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden das zu wägen haben und werden dann eine entsprechende Entscheidung treffen.

Ich erkläre die Anhörung damit für beendet.

Schluss der Anhörung: 11.25 Uhr