

Tragende Gründe

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

Vom 20. März 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	6
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	6
2.4	Therapiekosten	7
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-25) 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.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isavuconazol (Cresemba) gemäß Fachinformation

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

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

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

Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isavuconazol wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis \leq 17 Jahren mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

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

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

In die Studie wurden 31 Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis \leq 17 Jahren eingeschlossen, bei denen gemäß den EORTC/MSG-Kriterien von 2008 eine nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche invasive Pilzkrankung vorlag. Für die Einstufung als eine mögliche invasive Pilzinfektion musste ein klinisches Anzeichen (Erkrankung der unteren Atemwege, Sino-nasale Infektion, ZNS-Infektion) und ein Wirtsfaktor (insbesondere Immunsuppression) vorliegen. Die invasive Pilzkrankung musste innerhalb von 10 Kalendertagen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments durch diagnostische Tests

als wahrscheinlich oder nachgewiesen eingestuft werden. Für die Bestätigung einer wahrscheinlichen Pilzerkrankung musste neben klinischen Anzeichen und dem Vorliegen von Wirtsfaktoren auch der Nachweis eines mykologischen Kriteriums vorliegen (zytologisch, mikroskopischer Nachweis oder Erregerkultur einer nichtsterilen Probe bzw. Galactomannan-Test). Bei nachgewiesenen Pilzinfektionen lag ein Nachweis von Pilzelementen im erkrankten Gewebe oder Blut vor. Bei der Auswertung der Studie wurde nicht zwischen nachgewiesener und wahrscheinlicher Mukormykose unterschieden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist zusammengenommen insbesondere die Population mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose relevant (N=1). In die Studie wurde lediglich ein Patient mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose eingeschlossen. Dieser entspricht jedoch nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, da eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation angewandt wurde. Es liegen damit keine Angaben zur Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, vor.

Darüber hinaus umfasste die Studie zwei Teilnehmende, bei denen eine andere invasive Pilzerkrankung als eine Aspergillose oder Mukormykose nachgewiesen werden konnte, 12 Personen, bei denen eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose vorlag, sowie 16 Personen mit einer möglichen invasiven Pilzerkrankung. Die Studienpopulationen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose sowie möglicher invasiver Pilzerkrankung werden im Rahmen des Beschlusses zu Isavuconazol zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit invasiver Aspergillose betrachtet. An dieser Stelle wird auf die Ergebnisse verwiesen.

Die laut Studienprotokoll vorgesehene maximale Behandlungsdauer bei Mukormykose betrug im Rahmen der Studie 9766-CL-0107 180 Tage. Die tatsächliche Behandlungsdauer des eingeschlossenen Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose betrug 15 Tage. Nach dem Behandlungsende war ein Follow-Up an Tag 30 und an Tag 60 (± 7) vorgesehen.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Behandlung der Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren liegen die Ergebnisse der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie 9766-CL-0107 zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Teilpopulation der Personen mit Mukormykose relevant. In die Studie wurde lediglich ein Patient mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose eingeschlossen. Dieser entspricht jedoch nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, da eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation angewandt wurde. Es liegen damit keine Angaben zur Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, vor.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isavuconazol. Cresemba wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Cresemba wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.“

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

In die Studie wurde lediglich ein Patient mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose eingeschlossen. Dieser entspricht jedoch nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, da eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation angewandt wurde. Es liegen damit keine Angaben zur Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, vor.

In der Gesamtschau liegt daher für Isovuconazol in der Indikation „zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten erscheint in ihrer Größenordnung plausibel. Da bei der Herleitung keine Einschränkung in Hinblick auf die Geeignetheit für eine Behandlung mit Amphotericin B erfolgte, ist davon auszugehen, dass die Schätzung eine Obergrenze darstellt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cresemba (Wirkstoff: Isavuconazol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2025):

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Kosten:

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

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

Kosten der Arzneimittel:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist

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

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist

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

Referenzen:

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	8. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2025 5. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken