

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Isavuconazol (D-1092 + D-1093)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Februar 2025

von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kürschner

Frau Kauffmann

Herr Dr. Urban

Herr Dr. Bellmann

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

Herr Prof. Dr. Groll

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

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher

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

Herr Dr. Rasch



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung ist die Zulassungserweiterung von Isavuconazol für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit invasiver Aspergillose und Mukormykose. Isavuconazol ist seit fast zehn Jahren in der klinischen Versorgung als sicheres und wirksames Arzneimittel etabliert. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung wird dies durch eine gute Evidenzlage in beiden Anwendungsgebieten untermauert. Mit Blick auf die laufende Nutzenbewertung ist es wichtig zu betonen, dass die Phase-II-

Zulassungsstudie mit 31 pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine bedeutende Anzahl an Studienteilnehmern rekrutiert hat. Diese befinden sich im zugelassenen Anwendungsgebiet von Isavuconazol und sollten daher Gegenstand der Bewertung sein. Auf Basis dieser Evidenz sehen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Isavuconazol. – Ich danke Ihnen vielmals und übergebe an meinen Kollegen Herrn Bellmann.

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

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

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

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

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

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

Weiterhin sind invasive Infektionen mit Aspergillus und/oder Mucorales – denn auch Ko-infektionen sind denkbar – vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden diagnostischen Techniken nur sehr schwer voneinander abgrenzbar. Behandelt werden muss oft schon, wie es auch bei Isavuconazol von der Zulassung abgedeckt ist, ohne genaue Kenntnis des auslösenden Keimes im Rahmen einer diagnostikgesteuerten sogenannten präemptiven Therapie, um keine wertvolle Zeit zu verlieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Lehrnbecher (UCT): Ja, das mache ich gerne. – Amphotericin B ist sicherlich ein Medikament, das wir relativ breit und auch gerne anwenden, weil es einfach ein sehr breites Wirkspektrum hat. Ein Problem mit dem Amphotericin B, das wir im Allgemeinen aufgrund der besseren Nierenverträglichkeit jetzt nur noch als liposomales Amphotericin B geben, ist aber genau dieser Punkt, dass die Patienten darauf unterschiedlich ansprechen; das kann man nicht vorhersagen: Bei manchen entwickelt sich relativ schnell Nephrotoxi-

tät – das ist nicht nur in dem Kreatinin-Anstieg zu sehen –, sodass wir eigentlich im Kindesalter eher weniger Probleme haben. Wir haben vor allem ein Problem mit dem Kaliumverlust, den man dann oral oder auch mit einem Bypass einfach schlecht ausgleichen kann. Es ist ein großes Problem, dass von denjenigen Kindern, die längerfristig liposomales Amphotericin B bekommen, die meisten oder doch ein sehr hoher Prozentsatz diese Schwierigkeiten entwickeln.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Keuntje: Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

Frau Kauffmann (Pfizer): Ja.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Kunz: Danke.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bellmann.

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

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

Weiterhin muss man sagen: Das bildet relativ stark den Alltag ab, und es sind auch die Patienten – Herr Lehrnbecher hatte das ja schon angesprochen – mit einer möglichen Fadenpilz-

infektion, die behandelt werden, die also letztendlich auch den Chancen und Risiken einer antimykotischen Therapie ausgesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje.

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Keuntje: Ich danke Ihnen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kauffmann.

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

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

Frau Keuntje: Okay.

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr