

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 Nutzenbewertung 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 Therapieindikation, 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 Pilzkrankungen 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 therapielevanten 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 nebeneinander stehen, 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, amerikani-

schen, 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 Überlebenschance 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 Cytochrom-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 Patient 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 biopsische 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-Kriterien.

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 Aspergillose“ 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 Nierenfunktio-

onsstörungen 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 ange stellt 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 Kontrol-

len 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 eine 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 Hepatotoxizitätsrisiko 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 Kontraindikation. 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 signifikant 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 entgegengesetzte 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 Einnahme 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 Maschmeyer, 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 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 rein-gestochen. 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