

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Isavuconazol

**Neues Anwendungsgebiet (AWG B): Kinder und Jugendliche
im Alter von 1 bis \leq 17 Jahren mit Mukormykose, bei denen
eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist**

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Hintergrund.....	4
1 Fragestellung.....	5
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	6
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	6
3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	7
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol	7
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
Referenzen	9

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IA	Invasive Aspergillose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Isavuconazol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Isavuconazol (AWG B) zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Isavuconazol (AWG B) am 17. Dezember 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 23. September 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Isavuconazol (Cresemba®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8,9]:

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

Gemäß den Fachinformationen (Pulver oder Hartkapsel) beträgt die zugelassene Dosierung 200 mg pro Anwendung. Bei einem Gewicht unter 37 kg wird eine geringere Höchstdosis empfohlen. [8,9]

Isavuconazol kann als intravenöse Infusion oder, ab einem Alter von 6 Jahren, oral als Hartkapsel verabreicht werden. Hartkapseln liegen in der Dosierung 40 mg oder 100 mg (ab einem Körpergewicht von ≥ 32 kg) vor, die Anzahl der Hartkapseln je Anwendung ist entsprechend dem Körpergewicht anzupassen.

Die Behandlung beginnt mit einer Aufsättigungsphase, in der eine Einzeldosis intravenös oder oral alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden für insgesamt 6 Anwendungen verabreicht wird. 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis beginnt die Erhaltungsphase, in der täglich eine Einzeldosis verabreicht wird.

Die Dauer der Behandlung soll auf Basis des Therapieansprechens bestimmt werden, eine minimale oder maximale Behandlungsdauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. Bei einer Behandlung über 6 Monate hinaus soll eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ist bei klinischer Indikation möglich.

Darüber hinaus ist Isavuconazol zugelassen für die Behandlung der invasiven Aspergillose (IA). Die Indikation „IA“ ist Gegenstand eines parallelen Nutzenbewertungsverfahrens [5].

Eine Zulassung von Isavuconazol zur Behandlung von Erwachsenen, in den beiden Indikationen „IA und Mukormykose bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“, gibt es bereits seit Oktober 2015.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie 9766-CL-0107 ¹⁾	Ja	Ja	Nein	In die Studie wurde lediglich ein Patient mit der Diagnose „Mukormykose“ eingeschlossen. Die Diagnose des eingeschlossenen Patienten in der Studie entspricht nicht dem AWG, da eine Behandlung mit Amphotericin B als Folgetherapie zur Studienmedikation angewandt wurde.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Da für das Anwendungsgebiet keine geeignete Studie vorgelegt wurde, liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

Aufgrund der Besonderheit der diagnostischen und therapeutischen Situation bei einer invasiven Pilzinfektion, werden die vom pU vorgelegten Daten für den einzelnen Patienten mit der Diagnose „Mukormykose“, welcher in die Studie 9766-CL-0107 eingeschlossen wurde, ergänzend in der Nutzenbewertung zur Indikation „Invasive Aspergillose“ dargestellt [5].

Zur Nutzenbewertung für Isavuconazol herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Isavuconazol [6,7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 9766-CL-0107 [1,2,3]
- Fachinformationen zu Isavuconazol [8,9]

3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol

In Europa ist Isavuconazol seit 2015 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit IA sowie mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit dem Antimykotikum Amphotericin B nicht angemessen ist.

Die European Medicines Agency (EMA) hat die Zulassung im August 2024 auf Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren erweitert [8,9]. Diese Population ist Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet „Mukormykose“, bei denen eine Behandlung mit dem Antimykotikum Amphotericin B nicht angemessen ist.

Für die aktuelle Zulassungserweiterung wurden Ergebnisse der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie 9766-CL-0107 berücksichtigt. In diese Studie wurde 1 Patient eingeschlossen, welcher die Diagnose „Mukormykose“ erhielt. Allerdings wurde bei diesem Patienten nach Abschluss der Studienbehandlung mit Isavuconazol eine Behandlung mit Amphotericin B liposomal initiiert, weshalb er nicht dem Anwendungsgebiet der Fachinformation entspricht.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Referenzen

1. **Astellas Pharma Global Development.** A phase 2, open-label, non-comparative, multicenter study to evaluate the safety and tolerability, efficacy and pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the treatment of invasive aspergillosis (IA) or invasive mucormycosis (IM) in pediatric subjects; clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.
2. **Astellas Pharma Global Development.** A phase 2, open-label, non-comparative, multicenter study to evaluate the safety and tolerability, efficacy and pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the treatment of invasive aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in pediatric subjects; ISN/protocol 9766-CL-0107., vers. 4.0 [unveröffentlicht]. 2019.
3. **Astellas Pharma Global Development.** A phase 2, open-label, non-comparative, multicenter study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the treatment of invasive aspergillosis (IA) or invasive mucormycosis (IM) in pediatric subjects; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Cresemba (Isavuconazole): European public assessment report EMEA/H/C/002734/X/0042/G [online]. Amsterdam (NED): EMA; 27.06.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cresemba-h-c-002734-x-0042-g-epar-assessment-report_en.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Cresemba), AWG A: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose [unveröffentlicht]. 2025.
6. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Isavuconazol (Cresemba) Modul 4 – Anhang 4G [unveröffentlicht]. 18.09.2024.
7. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Isavuconazol (Cresemba) Modul 4 B: Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 18.09.2024.
8. **Pfizer Pharma, Basilea Pharmaceutica Deutschland.** Cresemba 40 mg Hartkapseln, Cresemba 100 mg Hartkapseln [online]. Berlin (GER): 08.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. **Pfizer Pharma, Basilea Pharmaceutica Deutschland.** Cresemba 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Berlin (GER): 08.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.