

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Tel.: 030 27876089-0

Fax: 030 27876089-18

info@dgho.de

7. März 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol

Vorgangsnummer 2015-11-15-D-192

G-BA Bericht, veröffentlicht am 15. Februar 2016

IQWiG Bericht Nr. 360, veröffentlicht am 2. Februar 2016

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
- A. Invasive Aspergillus-Infektionen
- A3. Stand des Wissens
- A4. Dossier und Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®)
- A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
- A4. 2. Studien
- A4. 3. Endpunkte
- A4. 3. 1. Mortalität
- A4. 3. 2. Morbidität
- A4. 3. 2. 1. Remissionsrate
- A4. 3. 2. 2. Lebensqualität
- A4. 3. 3. Nebenwirkungen
- B. Mukormykose
- B3. Stand des Wissens
- B4. Dossier und Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®)
- B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
- B4. 2. Studien
- B4. 3. Endpunkte
- B4. 3. 1. Mortalität
- B4. 3. 2. Morbidität
- B4. 3. 2. 1. Remissionsrate
- B4. 3. 2. 2. Lebensqualität
- B4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender **Vorsitzender** **Mitglied im Vorstand** **Mitglied im Vorstand**
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Isavuconazol ist ein neues Arzneimittel zur Behandlung invasiver Aspergillus-Infektionen und zur Behandlung der Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Isavuconazol hat den Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status). Entsprechend den Regularien der frühen Nutzenbewertung wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA hat den Bericht zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmens erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Klassifizierung des Zusatznutzens.

Unsere Anmerkungen sind:

- Erfreulicherweise liegen für die Indikation „invasive Aspergillus-Infektion“ Ergebnisse einer großen, multizentrischen Phase-III-Studie vor, publiziert in einem Peer-Review-Journal. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht den deutschen Leitlinien.
- Isavuconazol ist dem Voriconazol-Kontrollarm gleichwertig in Bezug auf die Mortalität, das klinische Ansprechen und die Rate kompletter Remissionen.
- Isavuconazol führt zu signifikant weniger hepatobiliären, okulären und dermatologischen Nebenwirkungen. Die therapiebedingten Abbruchraten waren in beiden Studienarmen gleich hoch.
- Bei Patienten mit Mukormykose und Kontraindikationen gegen den Einsatz von Amphotericin B – Lipidformulierungen entsprechen Mortalität und klinische Ansprechraten den Daten aus historischen Kontrollen und aus Registern.

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils ist Isavuconazol eine willkommene Bereicherung in der Therapie von immunsupprimierten Patienten mit invasiven Pilzinfektionen, bei denen aufgrund hoher Mortalität und nebenwirkungsbelasteten Arzneimitteln weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht.

2. Einleitung

Invasive Pilzinfektionen sind eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Krebspatienten unter intensiver Chemotherapie und nach allogener Stammzelltransplantation. Schwierigkeiten in der frühzeitigen Diagnose von invasiven Pilzinfektionen tragen zur ungünstigen Prognose der Patienten bei. In den letzten Jahren haben neue Antimykotika die Behandlungsoptionen deutlich verbessert. Die Differenzialtherapie orientiert sich an den nachgewiesenen oder vermuteten Pilzerregern, den individuellen Risikofaktoren und an der klinischen Manifestation. Bei vielen Patienten beginnt die Erkrankung als Fieber ungeklärter Ursache (FUO) und wird zunächst empirisch behandelt [1]. Eine weitere Strategie zur Verbesserung der Prognose ist die medikamentöse Prophylaxe [2].

Trotz einiger Fortschritte ist die erfolgreiche Therapie der invasiven Aspergillus-Infektion weiterhin eine große Herausforderung. Hier besteht ein nicht gedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft neben der Wirksamkeit neuer Arzneimittel auch die Reduktion der belastenden, oft therapiebegrenzenden Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Antimykotika.

A. Invasive Aspergillus-Infektion

A. 3. Stand des Wissens

Über viele Jahrzehnte stand mit Amphotericin B nur ein einziges, wirksames, aber mit erheblichen Nebenwirkungen belastetes Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit invasiver Aspergillus-Infektion zur Verfügung. Diese schwierige Situation hat sich durch die Zulassung mehrerer Substanzen aus der Gruppe der Azole und der Echinocandine verbessert. Eingesetzte und zugelassene Präparate in der Erst- oder Zweitlinientherapie sind

- Amphotericin B
 - konventionelles Amphotericin B
 - liposomales Amphotericin B
 - Amphotericin B Lipid Complex
- Azole
 - Isavuconazol
 - Posaconazol
 - Voriconazol
- Echinocandine
 - Caspofungin

Aufgrund der Datenlage zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit werden Voriconazol oder Lipid-Formulierungen von Amphotericin B für die Erstlinientherapie empfohlen [3]. Die Ergebnisse von randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Therapie bei Patienten mit invasiver Aspergillus-Infektion

Erstautor / Jahr	Indikation	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Ansprechrate (%)	Komplette Remission (%)	Mortalität (%)
Herbrecht [4]	Aspergillen	Ampho B	Voriconazol	277	31,8 vs 52,8 ³	16,5 vs 20,8 n. s. ⁴	42,1 vs 29,2 0,59
Marr [5]	Aspergillen	Voriconazol + Placebo	Voriconazol + Anidulafungin	454			27,5 vs 19,3 p = 0,087
SECURE, Maertens [6]	Aspergillen und Fadenpilze	Voriconazol	Isavuconazol	527	36 vs 35 n. s.	12 vs 13 n. s.	20 vs 19 n. s.
SECURE, Dossier	Aspergillen-Infektion gesichert oder wahrscheinlich	Voriconazol	Isavuconazol	231			18,7 vs 22,2 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁴ n.s. – nicht signifikant;

Die Daten haben zur Zulassung von Isavuconazol (Cresemba®) durch die FDA im März 2015, und durch die EMA im Oktober 2015 geführt. Isavuconazol wird intravenös oder oral appliziert.

A. 4. Dossier und Bewertung von Isavuconazol

A. 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Amphotericin B, liposomal

- Voriconazol

Die Wahl von Voriconazol in der Zulassungsstudie entspricht dem Stand des Wissens und der klinischen Praxis.

A. 4. 2. Studien

Die Frühe Nutzenbewertung von Isavuconazol bei der invasiven Aspergillus-Infektion beruht – erfreulicherweise bei einem Arzneimittel für seltene Erkrankungen – auf einer großen, randomisierten Phase-III-Studie, SECURE. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Deutsche Zentren waren an der Studie aktiv beteiligt.

Ein Problem bei der invasiven Aspergillen-Infektion ist die Sicherung der Diagnose [7]. Der Goldstandard umfasst die Identifizierung der Erreger auf der Spezies-Ebene und den Nachweis der invasiven Infektion. Da die dazu erforderlichen Untersuchungen bei den schwer kranken Patienten oft nicht durchführ- und zumutbar sind, werden indirekte Hinweise wie die Beurteilung der Infiltration in der Schnittbilddiagnostik oder ein positiver Galactomannan-Test im Serum bzw. in der bronchoalveolären Lavage als Parameter herangezogen. Für klinische Studien wurden deshalb Kriterien zur Klassifikation der invasiven Aspergillus-Infektion mit den Kategorien „nachgewiesen (proven)“, „wahrscheinlich (probable)“ und „möglich (possible)“ definiert. In der Realität ist die Dunkelziffer nicht-diagnostizierter invasive Aspergillus-Infektionen trotz ausgiebiger Diagnostik sehr hoch und wird auf (>50% geschätzt [8, 9]. Häufig wird der mykologische Test durchgeführt, doch selten wird ein positiver Befund nachgewiesen.

Zur besseren Beurteilung der Wirksamkeit von Isavuconazol wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers u. a. diese Gruppen gebildet:

- Gesamtstudiengruppe (ITT), n = 527
- Subgruppe der Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher, invasiver Aspergillus-Infektion (myITT), n = 231

A. 4. 3. Endpunkte

A. 4. 3. 1. Mortalität

Mortalität ist ein geeigneter Endpunkt für Patienten mit invasiver Aspergillus-Infektion. Allerdings gibt es konkurrierende Gründe für die Sterblichkeit aufgrund der schweren Grundkrankheiten und aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen der durchgeführten Therapie. In SECURE hatten >80% der Patienten eine hämatologische Grunderkrankung, davon mehr als die Hälfte eine akute Leukämie. Ein Fünftel der Patienten war allogot stammzelltransplantiert.

Mortalität war primärer Endpunkte von SECURE. Das Design der Studie war auf den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Kontrollarm angelegt. Die Mortalität nach 42 Tagen war in beiden Studienarmen gleich. Die Analyse nach vermutlich durch die Aspergillus-Infektion verursachten Todesfällen zeigt ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Weitere Berechnungen ergeben keinen Hinweis auf eine Überlegenheit von Isavuconazol.

A. 4. 3. 2. Morbidität

A. 4. 3. 2. 1 Remissionsrate

Die Unsicherheit in der Diagnostik setzt sich in den Remissionskriterien fort, siehe Kapitel A. 4. 2. Ein klinisches Ansprechen wurde in der Gesamtstudie im Isavuconazol-Arm bei **67,6%** und im Voriconazol-Arm bei **70,2%** der Patienten erreicht. Die Ergebnisse sind statistisch nicht unterschiedlich. Eine komplette Remission wurde mit **12%** im Isavuconazol- und mit **10%** im Voriconazol-Arm nur

bei relativ wenigen Patienten innerhalb der Beobachtungszeit der Studie erreicht. Auch die Ergebnisse zu klinischen, radiologischen oder mykologischen Remissionen waren in den beiden Armen nicht unterschiedlich. In der myITT-Gruppe waren die klinischen Ansprechraten mit 63,2% im Isavuconazol-Arm und 66,7% im Voriconazol-Arm vergleichbar.

A. 4. 3. 2. 2. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

A 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Gesamtstudiengruppe bei 52,1 vs 57,7% und in der myITT Gruppe bei 57,7 vs 65,7% auf. Signifikante Unterschiede zugunsten von Isavuconazol fanden sich insbesondere bei der Hepatotoxizität, bei Hautveränderungen wie Exanthem, und bei Nebenwirkungen am Auge wie Verschlechterung des Sehvermögens. Die Rate von Therapieabbrüchen war in beiden Studienarmen gleich.

B. Mukormykose

B. 3. Stand des Wissens

Invasive Mukormykosen (ältere Bezeichnung: Zygomycose) sind eine seltene, lebensbedrohliche, infektiöse Komplikation bei immunsupprimierten Patienten. Typische Lokalisationen bei immunsupprimierten Patienten sind Lunge und Nasennebenhöhlen, seltener ZNS, andere Manifestationen oder eine disseminierte Erkrankung. Die Inzidenz ist im letzten Jahrzehnt gestiegen [10]. Die Mortalität ist in den publizierten Fallserien sehr unterschiedlich, im Mittel liegt sie bei etwa 50%. Die Therapie umfasst chirurgische Maßnahmen und die systemische antimykotische Therapie [3, 11]. In der Erstlinientherapie wird Amphotericin B in Lipidformulierung empfohlen. Alternative bei Kontraindikationen oder Therapieunversagen ist Posaconazol.

Daten randomisierter Studien zum direkten Vergleich von Antimykotika liegen bei Mukormykosen nicht vor. Eine gute Übersicht über Vorkommen und Verlauf geben die Auswertungen des Fungiscope-Registers, die auch von der FDA bei Bewertung der Zulassungsdaten von Isavuconazol herangezogen wurden [12].

B. 4. Dossier und Bewertung von Isavuconazol

B. 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund seines Orphan-Drug-Status wurde für Isavuconazol keine zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA festgelegt. Basierend auf den Empfehlungen der Fachgesellschaften wäre bei Patienten mit Kontraindikationen gegen den Einsatz von Amphotericin B-Formulierungen oder nach deren Versagen das Azol Posaconazol möglicherweise geeignet. Allerdings ist die Datenbasis für die Wirksamkeit dieses Antimykotikums in der Erstlinientherapie schmal [13].

In Deutschland gibt es kein Arzneimittel, das ausdrücklich für die Therapie der Mukormykose zugelassen ist. Amphotericin B-Formulierungen sind für die Therapie von Organmykosen und generalisierten Mykosen zugelassen, in der Spezifizierung (Candida-Mykosen, Cryptococcose, Aspergillose, Coccidioidomykose, Histoplasmose, Nordamerikanische Blastomykose, Paracoccidioidomykose (Südamerikanische Blastomykose)) ist die Mukormykose nicht aufgeführt.

B. 4. 2. Studien

Die Frühe Nutzenbewertung von Isavuconazol bei der Mukormykose beruht auf einer einarmigen, offenen Studie, VITAL. Eine Teilpopulation in dieser Studie waren 37 Patienten mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Mukormykose. Innerhalb dieser in sich heterogenen Patientengruppen waren 16 Patienten refraktär oder intolerant gegen die bisherige Behandlung. Sie entsprechen dem Anwendungsgebiet der Zulassung von Isavuconazol.

B. 4. 3. Endpunkte

B. 4. 3. 1. Mortalität

Mortalität ist ein geeigneter Endpunkt für Patienten mit Mukormykose. In der Subgruppe der Amphotericin-B-refraktären oder –intoleranten Patienten lag die Mortalität bei 43,8%. Dieser Wert ist vergleichbar mit historischen Kontrollen und Registerdaten.

B. 4. 3. 2. Morbidität

B. 4. 3. 2. 1 Remissionsrate

Ein klinisches Ansprechen wurde in Gesamtstudienpopulation bei 54%, in der zulassungsrelevanten Subgruppe bei 54,5% der Patienten erreicht.

B. 4. 3. 2. 2. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

B. 4. 3. Nebenwirkungen

Bezüglich der Nebenwirkungen gibt es keine Hinweise auf spezifische unerwünschte Ereignisse, die nur oder gehäuft in der Mukormykose-Gruppe aufgetreten sind. Zur Beurteilung der Toxizität von Isavuconazol verweisen wir auf [Kapitel A. 4. 3.](#) mit der deutlich breiteren Datenbasis.

5. Zusammenfassung

Isavuconazol ist eine Bereicherung in der Therapie von Patienten mit invasiven Aspergillen-Infektionen. Die Wirksamkeit entspricht derjenigen von Voriconazol, die Verträglichkeit ist deutlich besser. Ob Isavuconazol so wirksam ist wie die Kombination von Voriconazol mit einem Echinocandin, ist offen. Solche Kombinationen werden in Studien getestet, sind aber in Deutschland nicht zugelassen. Die fehlende Erhebung von Daten zur Lebensqualität ist ärgerlich.

Isavuconazol ist das erste Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung in Deutschland für Patienten mit Mukormykose. Die Datenbasis mit 16 zulassungskonformen Patienten in dieser Indikation ist schmal.

6. Literatur

1. Maschmeyer G et al.: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Oncol 26:21-33, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdu192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu192)
2. Tacke D et al.: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. 2014 Update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Hematol 93:1449-1456,

2014. DOI: [10.1007/s00277-014-2108-y](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2108-y)
3. Mousset S et al.: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 93:13-32, 2014. DOI: [10.1007/s00277-013-1867-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1867-1)
 4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408–415, 2002. PMID: [12167683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167683/)
 5. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 162: 81–89, 2015. DOI: [10.7326/M13-2508](https://doi.org/10.7326/M13-2508)
 6. Maertens JA, Raad II, Marr KA et al.: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial- *Lancet* 387: 760–769, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)
 7. Ruhnke M et al.: Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology—guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 Updated Guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 23:823-833, 2012. DOI: [10.1093/annonc/mdr407](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr407)
 8. Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al.: Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 91:986-989, 2006. PMID: [16757415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757415/)
 9. Sinko J, Csomor J, Nikolova R et al.: Invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy-driven survey. *Transpl Inf Dis* 10:106-109, 2008. PMID: [17605727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17605727/)
 10. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 15:1395–1401, 2009. DOI: [10.3201/eid1509.090334](https://doi.org/10.3201/eid1509.090334)
 11. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E et al.: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Inf* 20 Suppl 3:5-26, 2014. DOI: [10.1111/1469-0691.12371](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12371)
 12. <http://www.fungiscope.net/>
 13. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ et al.: Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 39:310-24, 2013. DOI: [10.3109/1040841X.2012.711741](https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.711741)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Georg Maschmeyer (Klinikum Ernst von Bergmann, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Potsdam), Dr. Sabine Mousset (Agaplesion Markus-Krankenhaus, Zentrum für Palliativmedizin, Frankfurt), Prof. Dr. Helmut Ostermann (Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik III, München) und Prof. Dr. Andrew J. Ullmann (Universitätsklinik der Julius-Maximilian-Universität, Medizinische Klinik & Poliklinik II, Würzburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand