

IQWiG-Berichte – Nr. 360

**Isavuconazol –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G15-12
Version: 1.0
Stand: 02.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Isavuconazol – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.11.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Carolin Weigel
- Miriam Luhn

Schlagwörter: Isavuconazol, Aspergillose, Mucormykose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Isavuconazole, Aspergillosis, Mucormycosis, Health Care Costs, Epidemiology

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B	9
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	9
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	9
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	11
4.2.1 Behandlungsdauer	11
4.2.2 Verbrauch	11
4.2.3 Kosten.....	11
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
4.2.6 Versorgungsanteile	12

4.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	13
5	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	14
6	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	15
6.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	15
6.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
6.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
6.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
6.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
7	Literatur	18
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Isavuconazol (Anwendungsgebiet A)	7
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Isavuconazol (Anwendungsgebiet B)	12
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	15
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PKV	private Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Cresemba ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Cresemba ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose und bei erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der invasiven Aspergillose stellt der pU nachvollziehbar dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Isavuconazol wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose. In der Fachinformation wird weiterhin darauf verwiesen, dass offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika zu berücksichtigen sind [2,3].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der Prävalenz bei der invasiven Aspergillose entspricht, da betroffene Patienten innerhalb eines Jahres entweder versterben oder geheilt werden. Weiter führt der pU aus, dass es zur Epidemiologie der invasiven Aspergillose keine aktuelle Literatur und validen Angaben gibt. Aus diesem Grund führt er eine orientierende Literaturrecherche durch und bewertet die identifizierte Literatur hinsichtlich ihrer Eignung zur Herleitung einer Inzidenzrate für Deutschland. Der pU schließt 7 Publikationen aus Europa und Russland [4-10] ein und leitet daraus als Inzidenzrate für invasive Aspergillose eine Spanne von 1,8 bis 7 je 100 000 Einwohner ab. Übertragen auf das deutsche GKV-System mit 70 290 000 Versicherten im Jahr 2014 [11] berechnet der pU 1265 bis 4920 GKV-Patienten mit invasiver Aspergillose pro Jahr ohne Alterseinschränkung.

Aufgrund der Unsicherheit der zugrunde liegenden Literaturangaben und der eingeschränkten Übertragbarkeit auf Deutschland verifiziert der pU diese Angaben mithilfe einer GKV-Routinedatenanalyse durch die Gesundheitsforen Leipzig GmbH [12]. Die Hochrechnung dieser Daten führt zu 4671 GKV-Patienten in der Altersgruppe ab 18 Jahren, welche die Diagnose ICD-10 B44.- (Aspergillose) im Jahr 2013 (Haupt- oder Nebendiagnose) aufweisen. Diese Zahl liegt innerhalb der aus der Literatur berechneten Spanne.

Zusätzlich wertet der pU die Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes aus, diese enthält die Hauptdiagnosen bei Entlassung (inklusive Versterben). Für das Jahr 2013 werden in der Statistik 1808 Krankenhausfälle mit der Hauptdiagnosegruppe ICD-10 B44.- (Aspergillose) ausgewiesen (ohne Unterscheidung zwischen gesetzlicher und privater Krankenversicherung [PKV]) [13]. Die ermittelte Anzahl liegt ebenfalls in der vom pU ermittelten Spanne der GKV-Patienten mit invasiver Aspergillose.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor. Er beschreibt die einzelnen Schritte transparent. Neben den Angaben aus der Literatur nutzt der pU zur Verifizierung Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse und die Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes. Der pU diskutiert die Unsicherheit ausführlich und berücksichtigt diese mit Angabe einer Spanne.

Der pU führte unter anderem eine orientierende Recherche in MEDLINE durch. Es kann keine Aussage zur Vollständigkeit des Suchergebnisses getroffen werden, da diese durch eine orientierende Recherche nicht angestrebt wird. Die Angaben zur Inzidenz aus der Literatur und ihre Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem sind mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Die Angaben stammen aus unterschiedlichen Ländern, Gesundheitssystemen und Jahren. Nicht in allen Publikationen ist ausreichend nachvollziehbar beschrieben, welche Annahmen und Daten in die Analyse eingeflossen sind. Beispielsweise ist teilweise unklar, welche Grunderkrankungen einbezogen wurden und welche Diagnosestellung zu Grunde liegt.

Die Auswertung der GKV-Routinedatenanalyse und der Krankenhausstatistik weisen ebenfalls eine hohe Unsicherheit auf, da die Diagnosestellung schwierig und unsicher ist. Ein spezifischer Diagnosecode für invasive Aspergillose fehlt. Daher ist davon auszugehen, dass die Kodierung fehlerhaft und unvollständig ist.

Nach Berücksichtigung der unsicheren Datenlage fallen 6 konkrete Aspekte auf, die zu einer Verzerrung der Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation führen. Aufgrund der entstehenden hohen Unsicherheit kann die GKV-Zielpopulation sowohl niedriger als auch höher ausfallen:

- Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation bei der Ermittlung mittels Inzidenzraten aus Literaturangaben nicht auf Patienten über 18 Jahre ein. Isavuconazol ist laut Fachinformation jedoch nur für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen [2,3].
- Bei der Analyse der GKV-Routinedaten durch die Gesundheitsforen Leipzig GmbH ist zu berücksichtigen, dass die vom pU herangezogene Diagnosegruppe ICD-10 B44.- nach Angabe des pU auch nicht invasive Aspergillome enthält. Es bleibt unklar, inwieweit die angegebenen Patientenzahlen in dieser Diagnosegruppe auch Patienten mit anderen Diagnosen aus Subgruppen beinhalten.
- Die Anzahl der Patienten, welche die Diagnose ICD-10 B44.0 und ICD-10 B44.7 aufweisen, werden in der GKV-Routinedatenanalyse separat ausgewiesen. Diese sind laut pU eindeutig der invasiven Aspergillose zuzuordnen und hätten daher zur Berechnung herangezogen werden können.
- In der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes wird ebenfalls die Diagnosegruppe ICD-10 B44.- ausgewertet, die auch nicht invasive Aspergillome enthält. Im Gegensatz zur Auswertung der GKV-Routinedaten sind in der Krankenhausstatistik unter der Diagnosegruppe ICD-10 B44.- die Subgruppen eindeutig subsummiert.

- In der Krankenhausstatistik ist eine Auswertung der Anzahl der Fälle mit der Nebendiagnosen ICD-10 B44.- nicht möglich.
- Die Krankenhausstatistik erfasst sowohl GKV- als auch PKV-Patienten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht im Zeitraum 2015 bis 2019 von einem jährlichen Anstieg der Patientenzahlen um 8 % aus. Er stützt diese Annahme auf 2 Quellen, zum einen auf eine Publikation aus Frankreich, die nach seiner Aussage für die Jahre 2001 bis 2010 einen jährlichen Anstieg der Inzidenz für invasive Aspergillose und andere invasive Pilzinfektionen um ca. 7 bis 8 % beobachtet hat [6]. Zum anderen auf die Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts, die laut pU für die ICD-10-Diagnose B44.- in den Jahren 2009 bis 2013 ebenfalls einen jährlichen Anstieg von 7 bis 8 % zeigt [13].

Dazu ist anzumerken, dass anhand der Publikation aus Frankreich für die Jahre 2001 bis 2010 allein für invasive Aspergillose eine jährliche Wachstumsrate von 5,6 % berechnet werden kann [6]. Anhand der Krankenhausstatistik kann für die Diagnose ICD-10 B44.- in den Jahren 2009 bis 2013 eine jährliche Wachstumsrate von 7,1 % berechnet werden [13]. Für die Diagnose ICD-10 B44.0 kann eine jährliche Wachstumsrate von 6,1 % und für B44.7 eine negative jährliche Wachstumsrate von -3,8 % berechnet werden.

Die Annahme einer jährlichen Zunahme um 8 % für die Jahre 2015 bis 2019 stellt daher vermutlich eine Überschätzung dar. Aufgrund der unsicheren Datenlage bleibt unklar, wie sich die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft entwickelt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU weist korrekt auf die Angaben in der Fachinformation hin, wonach die Behandlungsdauer entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt wird [2,3]. Weiterhin ist in der Fachinformation definiert, dass für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen sollte. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel unter Berücksichtigung der Vorgaben in der Dossievorlage. Aufgrund der fehlenden Angabe wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die in der Fachinformation beschriebene Aufsättigungsdosis innerhalb der ersten 48 Stunden wird vom pU nicht berücksichtigt, da er von einer kontinuierlichen Behandlung ausgeht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Entgegen dem Vorgehen des pU wird zur Berechnung der Anzahl der Packungen für die Darreichungsform Hartkapseln kein Verwurf berücksichtigt, dies wäre gerechtfertigt, falls die Fachinformation explizit eine maximale Behandlungsdauer von einem Jahr vorgibt. Daher sind statt 53 Packungen 52,14 Packungen Hartkapseln für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten anzusetzen.

3.2.3 Kosten

Isavuconazol ist sowohl als Hartkapseln als auch als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Isavuconazol wurde erstmals am 15.11.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte liegen die Kosten für eine Packung Hartkapseln 100 mg (14 Stück) bei 1007,05 € und für das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 200 mg (1 Stück) bei 649,39 €. Die Kosten für die beiden Darreichungsformen werden vom pU korrekt angegebenen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen Leistungen anfallen. Die Kosten der Hilfstaxe für die Zubereitung einer parenteralen Lösung von maximal 81 € [14] pro Infusion werden vom pU gesondert ausgewiesen, sind jedoch nicht in der Übersicht der Jahrestherapiekosten des pU dargestellt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Isavuconazol (Anwendungsgebiet A)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (1265 bis 4920 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (1265 bis 4920 Patienten ^a)
Isavuconazol als Hartkapseln	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	53 373,65	67 517 667 bis 262 598 358	52 510,46	66 425 732 bis 258 351 463
Isavuconazol als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung		237 027,35	299 839 598 bis 1 166 174 562	237 027,35 ^b	299 839 598 bis 1 166 174 562 ^b

a: Patientenzahlen gemäß Modul 3 A (pU)
b: Zusätzlich fallen für die Zubereitung einer parenteralen Lösung Kosten in Höhe von maximal 81 € pro Infusion nach Hilfstaxe an [14].
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2.6 Versorgungsanteile

Nach Angaben des pU kann zur Entwicklung der Versorgungsanteile von Isavuconazol im Vergleich mit anderen Behandlungsoptionen derzeit noch keine valide Angabe gemacht werden. Der pU analysiert GKV-Routinedaten um abzuschätzen, zu welchem Anteil die Patienten stationär behandelt bzw. ambulant nachbehandelt werden. Dazu betrachtet er alle Krankenhausfälle der Diagnosegruppen ICD-10 B35 bis B49 (Mykosen). Er geht davon aus, dass alle identifizierten Patienten eine systemische Behandlung benötigen und schränkt die Krankenhausfälle anhand folgender Zusatzentgelte weiter ein: parenterale Gabe von Caspofungin, liposomalem Amphotericin B, Itraconazol, Anidulafungin, Micafungin und orale sowie parenterale Gabe von Voriconazol. Von der ermittelten Gesamtzahl der Krankenhausfälle zieht der pU den Anteil an Patienten ab, der im Krankenhaus oder einen Tag nach Entlassung verstirbt. Den restlichen Anteil identifiziert er als ambulanten Versorgungsanteil und beziffert diesen mit 60 % der Zielpopulation. Es bleibt unklar, ob die Vorgehensweise des pU insgesamt einen Rückschluss auf den Anteil der ambulant behandelbaren invasiven Aspergillosen erlaubt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar, jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet. Die Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation kann daher sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen.

Bei den Kosten ergibt sich eine geringe Abweichung des Verbrauchs für die Darreichungsform Hartkapseln. Diese resultiert aus der Berücksichtigung des Verwurfs durch den pU. Aufgrund der fehlenden Angaben zur Behandlungsdauer in der Fachinformation wird unter Berücksichtigung der Vorgaben der Dossievorlage rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten sind bei der intravenösen Anwendung zusätzlich die Kosten für die Zubereitung der Infusion nach Hilfstaxe zu berücksichtigen.

4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mukormykose stellt der pU nachvollziehbar dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Isavuconazol wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen [2,3].

4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der Prävalenz bei der Mukormykose entspricht, da betroffene Patienten innerhalb eines Jahres entweder versterben oder geheilt werden. Weiter führt der pU aus, dass es zur Epidemiologie der Mukormykose keine aktuellen und validen Literaturangaben gibt. Aus diesem Grund führt er eine orientierende Literaturrecherche durch und bewertet die identifizierte Literatur hinsichtlich ihrer Eignung zur Herleitung einer Inzidenzrate für Deutschland. Der pU schließt 6 Publikationen aus Europa, Russland und Nordamerika [6,9,15-18] ein und leitet daraus als Inzidenzrate für Mukormykose eine Spanne von 0,04 bis 0,6 je 100 000 Einwohner ab. Die Obergrenze der Spanne stammt aus einer Publikation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Übertragen auf das deutsche GKV-System mit 70 290 000 Versicherten im Jahr 2014 [11] berechnet der pU 28 bis 422 GKV-Patienten mit Mukormykose pro Jahr ohne Alterseinschränkung.

Aufgrund der Unsicherheit der zugrunde liegenden Literaturangaben und der eingeschränkten Übertragbarkeit auf Deutschland verifiziert der pU diese Angaben mithilfe einer Auswertung von GKV-Routinedaten durch die Gesundheitsforen Leipzig GmbH [12]. Die Hochrechnung dieser Daten führt zu einem Mittelwert von 85 GKV-Patienten in der Altersgruppe ab 18 Jahren mit der Haupt- oder Nebendiagnose Zygomycose ICD-10 B46.- für die Jahre 2009 bis 2013. Diese Zahl liegt innerhalb der aus der Literatur berechneten Spanne.

Zusätzlich wertet der pU die Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes aus, diese enthält die Hauptdiagnosen bei Entlassung (inklusive Versterben). Für die Jahre 2009 bis 2013 werden in der Statistik 14 bis 28 Krankenhaufälle mit der Hauptdiagnosegruppe ICD 10 B46.- ausgewiesen (ohne Unterscheidung zwischen gesetzlicher und privater Krankenversicherung) [19]. Der pU zieht diese Angaben nicht heran, da seiner Ansicht nach aufgrund der fehlenden Nebendiagnosen und fehlender Unterscheidung zwischen GKV- und PKV-Versicherten eine zu große Unsicherheit der Daten besteht.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor. Er beschreibt die einzelnen Schritte transparent. Neben den Angaben aus der Literatur nutzt der pU zur Verifizierung Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse. Der pU diskutiert die Unsicherheit ausführlich und berücksichtigt diese mit Angabe einer Spanne.

Der pU führte u. a. eine orientierende Recherche in MEDLINE durch. Es kann keine Aussage zur Vollständigkeit des Suchergebnisses getroffen werden, da diese durch eine orientierende Recherche nicht angestrebt wird. Die Angaben zur Inzidenz aus der Literatur und ihre Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem sind mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Die Angaben stammen aus unterschiedlichen Ländern, Gesundheitssystemen und Jahren. Nicht in allen Publikationen ist ausreichend nachvollziehbar beschrieben, welche Annahmen und Daten in die Analyse eingeflossen sind. Beispielsweise ist teilweise unklar, welche Grunderkrankungen einbezogen wurden und welche Diagnosestellung zu Grunde liegt.

Die Auswertung der GKV-Routinedaten weist ebenfalls eine hohe Unsicherheit auf, da die Diagnosestellung schwierig und unsicher ist. Daher ist davon auszugehen, dass die Kodierung fehlerhaft und unvollständig ist. Im Gegensatz zu seinem Vorgehen in Modul 3 A zieht der pU die Angaben der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes nicht heran. Wie der pU darstellt sind diese mit Unsicherheit behaftet, da sie u. a. die Nebendiagnosen nicht darstellen, insgesamt weisen sie aber auf eine Überschätzung der vom pU berechneten GKV-Zielpopulation hin.

Nach Berücksichtigung der unsicheren Datenlage fallen 3 konkrete Aspekte auf, die zu einer Überschätzung der Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation führen:

- In der für die Ermittlung der Zielpopulation auf Basis von Inzidenzraten herangezogenen Publikation der EMA ist nicht nachvollziehbar, woher die Angabe der Erkrankungsrate von 0,6 auf 10 000 Einwohner stammt [16]. Diese Angabe weicht von den Inzidenzraten der anderen berücksichtigten Publikationen stark nach oben ab.
- Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation bei der Ermittlung mittels Inzidenzraten aus der Literatur nicht auf Patienten über 18 Jahre ein. Isavuconazol ist laut Fachinformation nur für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen [2,3].
- Mangels Daten nimmt der pU keine Einschränkung auf Patienten mit Mukormykose vor, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist [2,3].

Ein weiterer Hinweis auf Überschätzung der Inzidenzrate ergibt sich aus einer aktuellen Publikation, die für Mukormykose eine Infektionsrate von 0,02 je 100 000 Einwohner für Deutschland schätzen [20].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht im Zeitraum 2015 bis 2019 von einem jährlichen Anstieg der Patientenzahlen um 8 % aus. Er stützt diese Annahme auf eine Publikation aus Frankreich, die für die Jahre 2001 bis 2010 einen jährlichen Anstieg der Inzidenz für Mukormykose und andere invasive Pilzinfektionen um ca. 7 bis 8 % beobachtet hat [6].

Dazu ist anzumerken, dass anhand dieser Publikation [6] für die Jahre 2001 bis 2010 für Mukormykose eine jährliche Wachstumsrate von 6,2 % berechnet werden kann. Die Annahme einer jährlichen Zunahme um 8 % für die Jahre 2015 bis 2019 stellt daher vermutlich eine leichte Überschätzung dar. Aufgrund der Datenlage bleibt unsicher, wie sich die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft entwickelt.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Der pU weist korrekt auf die Angaben in der Fachinformation hin, wonach die Behandlungsdauer entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt wird [2,3]. Weiterhin ist in der Fachinformation definiert, dass für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen sollte. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel unter Berücksichtigung der Vorgaben der Dossiervorlage. Aufgrund der fehlenden Angabe wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

4.2.2 Verbrauch

Die in der Fachinformation beschriebene Aufsättigungsdosis innerhalb der ersten 48 Stunden wird vom pU nicht berücksichtigt, da er von einer kontinuierlichen Behandlung ausgeht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Entgegen dem Vorgehen des pU wird zur Berechnung der Anzahl der Packungen für Hartkapseln kein Verwurf berücksichtigt, dies wäre gerechtfertigt, falls die Fachinformation explizit eine maximale Behandlungsdauer von einem Jahr vorgibt. Daher sind statt 53 Packungen 52,14 Packungen Hartkapseln für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten anzusetzen.

4.2.3 Kosten

Isavuconazol ist sowohl als Hartkapseln als auch als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Isavuconazol wurde erstmals am 15.11.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte liegen die Kosten für eine

Packung Hartkapseln 100 mg (14 Stück) bei 1007,05 € und für das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 200 mg (1 Stück) bei 649,39 €. Die Kosten für die beiden Darreichungsformen werden vom pU korrekt angegeben.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen Leistungen anfallen. Die Kosten der Hilfstaxe für die Zubereitung einer parenteralen Lösung von maximal 81 € [14] pro Infusion werden vom pU gesondert dargestellt, sind jedoch nicht in der Übersicht der Jahrestherapiekosten des pU dargestellt.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Isavuconazol (Anwendungsgebiet B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (28 bis 422 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (28 bis 422 Patienten ^a)
Isavuconazol als Hartkapseln	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	53 373,65	1 494 462 bis 22 523 680	52 510,46	1 470 293 bis 22 159 414
Isavuconazol als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	237 027,35	6 636 766 bis 100 025 542	237 027,35 ^b	6 636 766 bis 100 025 542 ^b

a: Patientenzahlen gemäß Modul 3B (pU)
b: Zusätzlich fallen für die Zubereitung einer parenteralen Lösung Kosten in Höhe von maximal 81 € pro Infusion nach Hilfstaxe an [14].
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.2.6 Versorgungsanteile

Nach Angaben des pU kann zur Entwicklung der Versorgungsanteile von Isavuconazol im Vergleich mit anderen Behandlungsoptionen derzeit noch keine valide Angabe gemacht werden. Der pU analysiert GKV-Routinedaten um abzuschätzen, zu welchem Anteil die Patienten stationär behandelt bzw. ambulant nachbehandelt werden. Dazu betrachtet er alle Krankenhausfälle der Diagnosegruppen ICD-10 B35 bis B49 (Mykosen). Er geht davon aus, dass alle identifizierten Patienten eine systemische Behandlung benötigen und schränkt die Krankenhausfälle anhand folgender Zusatzentgelte weiter ein: parenterale Gabe von Caspofungin, liposomalem Amphotericin B, Itraconazol, Anidulafungin, Micafungin und orale sowie parenterale Gabe von Voriconazol. Von der ermittelten Gesamtzahl der Krankenhausfälle zieht der pU den Anteil an Patienten ab, der im Krankenhaus oder einen

Tag nach Entlassung verstirbt. Den restlichen Anteil identifiziert er als ambulanten Versorgungsanteil und beziffert diesen mit 60 % der Zielpopulation. Es bleibt unklar, ob die Vorgehensweise des pU insgesamt einen Rückschluss auf den Anteil der ambulant behandelbaren Mukormykosen erlaubt.

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar, jedoch mit großer Unsicherheit behaftet. Die Spanne ist vermutlich überschätzt.

Bei den Kosten ergibt sich eine geringe Abweichung des Verbrauchs für die Darreichungsform Hartkapseln. Diese resultiert aus der Berücksichtigung des Verwurfs durch den pU. Aufgrund der fehlenden Angaben zur Behandlungsdauer in der Fachinformation wird unter Berücksichtigung der Vorgaben der Dossievorlage rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten sind bei der intravenösen Anwendung die Kosten für die Zubereitung der Infusion nach Hilfstaxe zu berücksichtigen.

5 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Isavuconazol ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose und bei erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

6.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Isavuconazol als Hartkapseln und als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	1265 bis 4920	Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar, jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet. Die Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation kann daher sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen. Das Ausmaß der Verzerrung kann auf Basis der Angaben im Dossier nicht quantifiziert werden.
	erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	28 bis 422	Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar, jedoch mit großer Unsicherheit behaftet. Die Spanne ist vermutlich überschätzt.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

6.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Isavuconazol als Hartkapseln	Erwachsene mit invasiver Aspergillose	53 373,65 ^a	Aufgrund der fehlenden Angabe in der Fachinformation wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Bei den Kosten ergibt sich eine geringe Abweichung des Verbrauchs. Diese resultiert aus der Berücksichtigung des Verwurfs durch den pU. Ohne Verwurf betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient 52 510,46 €.
Isavuconazol als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung		237 027,35 ^a	Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten sind bei der intravenösen Anwendung die zusätzlichen Kosten für die Zubereitung der Infusion nach Hilfstaxe in Höhe von maximal 81 € pro Infusion zu berücksichtigen [14].
Isavuconazol als Hartkapseln	erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	53 373,65 ^a	Aufgrund der fehlenden Angabe in der Fachinformation wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Bei den Kosten ergibt sich eine geringe Abweichung des Verbrauchs. Diese resultiert aus der Berücksichtigung des Verwurfs durch den pU. Ohne Verwurf betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient 52 510,46 €.
Isavuconazol als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung		237 027,35 ^a	Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten sind bei der intravenösen Anwendung die zusätzlichen Kosten für die Zubereitung der Infusion nach Hilfstaxe in Höhe von maximal 81 € pro Infusion zu berücksichtigen [14].
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. Basilea. Cresemba 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Basilea. Cresemba 100 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Rodriguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A, Gago S, Cuenca-Estrella M, Leon C, Miro JM et al. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(2): 183-189.
5. Dorgan E, Denning DW, McMullan R. Burden of fungal disease in Ireland. *J Med Microbiol* 2015; 64(Pt 4): 423-426.
6. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1149-1155.
7. Perkhofer S, Lass-Florl C, Hell M, Russ G, Krause R, Honigl M et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(6): 531-536.
8. Chrdle A, Mallatova N, Vasakova M, Haber J, Denning DW. Burden of serious fungal infections in the Czech Republic. *Mycoses* 2015; 58(Suppl 5): 6-14.
9. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses* 2015; 58(Suppl 5): 58-62.
10. Mortensen KL, Denning DW, Arendrup MC. The burden of fungal disease in Denmark. *Mycoses* 2015; 58(Suppl 5): 15-21.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GK_V/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
12. Gesundheitsforen Leipzig. Anfrage Basilea Medical; Indikation: invasive Mykosen; Recherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Isavuconazol (Cresemba) [unveröffentlicht]. 2015.

13. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer; Deutschland, alle Altersgruppen, beide Geschlechter, alle Fälle; B44 Aspergillose [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Zugriff: 30.08.2015]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
14. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung [online]. 01.01.2015 [Zugriff: 09.07.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.
15. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(9): 1395-1401.
16. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis [online]. 11.07.2014 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169714.pdf.
17. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5): 1138-1147.
18. Torres-Narbona M, Guinea J, Martinez-Alarcon J, Munoz P, Gadea I, Bouza E. Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 2051-2053.
19. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer; Deutschland, alle Altersgruppen, beide Geschlechter, alle Fälle; B46 Zygomycose [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Zugriff: 30.08.2015]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
20. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, Ullmann AJ, Mendling W, Hof H et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses* 2015; 58(Suppl S5): 22-28.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Ostermann, Helmut	nein	ja / ja	ja / ja	ja / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?