

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA®)

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Modul 4 A

Invasive Aspergillose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.1.1 Fragestellung	14
4.1.2 Datenquellen.....	14
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	14
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	15
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	15
4.1.5.1 Ergebnisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104)	15
4.1.5.2 Ergebnisse aus der Studie VITAL (9766-CL-0103).....	26
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	26
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien	35
4.2.2.1.1 Patientenpopulation.....	35
4.2.2.1.2 Intervention	36
4.2.2.1.3 Komparator	36
4.2.2.1.4 Endpunkte	37
4.2.2.1.5 Studientypen.....	38
4.2.2.1.6 Studiendauer.....	38
4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	57
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	59
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1	Patientenrelevante Endpunkte – RCT	70
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	70
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	74
4.3.1.3.1.3	Unerwünschte Ereignisse	83
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	103
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	109
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	118
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.1.1	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	125
4.3.2.3.1.2	Studien aus der Suche in Studienregistern	128
4.3.2.3.1.3	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	129
4.3.2.3.2.1	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.1	Patientenrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	153

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	153
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	154
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	154
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	155
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	165
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	165
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	165
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	165
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	166
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	166
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	167
4.7 Referenzliste.....	168
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	170
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	176
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	180
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	181
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	194
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	222

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104).....	21
Tabelle 4-2: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104), aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen	22
Tabelle 4-3: Einzelergebnisse aus der Studie SECURE, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten).....	27
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie invasiver Aspergillose	37
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention...	38
Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention..	39
Tabelle 4-7: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention	40
Tabelle 4-8: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention	40
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studie SECURE (9766-CL-0104) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Definition der Studienpopulationen der Studie SECURE (9766-CL-0104).....	61
Tabelle 4-15: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studie SECURE (9766-CL-0104).....	62
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen beim Studieneinschluss– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität - RCT.....	71

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt - RCT ..	75
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC - RCT	80
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse- RCT	84
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschter Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation.....	101
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppen der Studie SECURE (9766-CL-0104)	104
Tabelle 4-40: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104)	112
Tabelle 4-41: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104), aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen	113

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	119
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	122
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	125
Tabelle 4-52: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-53: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studie VITAL (9766-CL-0103) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-55: Definition der Studienpopulationen der Studie VITAL (9766-CL-0103)	133
Tabelle 4-56: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studie VITAL (9766-CL-0103)	133
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen beim Studieneinschluss – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	142
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-75: Einzelergebnisse aus der Studie SECURE, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten).....	157
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	165
Tabelle 4-77: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EMBASE.....	171
Tabelle 4-78: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in MEDLINE	172
Tabelle 4-79: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Cochrane.....	173
Tabelle 4-80: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EMBASE.....	174
Tabelle 4-81: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in MEDLINE	175
Tabelle 4-82: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Cochrane.....	175

Tabelle 4-83: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in clinicaltrials.gov.	176
Tabelle 4-84: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EU Clinical Trials Register.	177
Tabelle 4-85: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.	177
Tabelle 4-86: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Pharmnet.Bund.	177
Tabelle 4-87: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in clinicaltrials.gov.	178
Tabelle 4-88: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EU Clinical Trials Register.	178
Tabelle 4-89: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.	179
Tabelle 4-90: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Pharmnet.Bund.	179
Tabelle 4-91: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	182
Tabelle 4-92: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)	184
Tabelle 4-93: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	185
Tabelle 4-94: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	187
Tabelle 4-95: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	188
Tabelle 4-96: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	190
Tabelle 4-97: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	191
Tabelle 4-98: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	193
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SECURE (9766-CL-0104).....	195

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VITAL (9766-CL-0103).....	209
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SECURE (9766-CL-0104)	223
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VITAL (9766-CL-0103).....	229

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104).	19
Abbildung 4-2: Übersicht der unerwünschten Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen aus der Studie SECURE (9766-CL-0104).	20
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.	57
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen. ...	127
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie SECURE (9766-CL-0104) gemäß CONSORT. ..	208
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie VITAL (9766-CL-0103) gemäß CONSORT	221

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschte Ereignisse
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body-Mass-Index
BMT	Knochenmarktransplantation (<i>bone marrow transplant</i>)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Forms
CT	Computertomografie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRC	Data Review Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC/MSG	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group
EOT	End of treatment/ Behandlungsende
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRCT	Hochauflösende Computertomografie (<i>high-resolution computed tomography</i>)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IFD	Invasive Pilzerkrankung (<i>invasive fungal disease</i>)
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LRTD	Erkrankung der unteren Atemwege (low respiratory tract disease)
MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MTC	Mixed Treatment Comparison

mITT	modified ITT
myITT	mykologische ITT
OR	Odds Ratio
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
RaR	Rate Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SAE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SCAR	Severe cutaneous adverse reactions
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

4.1.1 Fragestellung

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Triazol-Antimykotikum Isavuconazol (Cresemba®), welches zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit invasiver Aspergillose angezeigt ist. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Gemäß den Anforderungen von 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wird das Ausmaß des Zusatznutzen für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, bestimmt.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) im Sinne des § 35a SGB V bei Erwachsenen mit invasiver Aspergillose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

4.1.2 Datenquellen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die für die Zulassung relevanten Studien SECURE (9766-CL-0104) und VITAL (9766-CL-0103) herangezogen.

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104), dargestellt im Abschnitt 4.3.1.3, handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Nicht-Unterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) in Phase III mit Voriconazol vergleicht. Voriconazol wird nach den führenden Leitlinien und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als der heutige Therapiestandard in der Primärtherapie der invasiven Aspergillose angesehen. Begründung siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3.

Darüber hinaus wird die offene, einarmige Studie VITAL (9766-CL-0103) - dargestellt im Abschnitt 4.3.2.3 - zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen, welche den Effekt von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörungen beschreibt.

Eine ergänzende Suche in Studienregistern sowie eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien und weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol als Intervention - entsprechend den vorab formulierten Einschlusskriterien - ergab keine relevanten Treffer zur Ergänzung des Studienpools. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die identifizierten Treffer sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) nur solche Studien relevant, die die entsprechend der Zulassung infrage

kommende Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation besteht aus erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit invasiver Aspergillose, weitere patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.2.2.1.1 beschrieben. Die Intervention muss Isavuconazol (Cresemba®) in der zugelassenen Dosierung von 200 mg einmal täglich¹ in der oralen oder intravenösen Formulierung sein. Als Komparator kommen zur Primärtherapie von invasiver Aspergillose zugelassene Arzneimittel infrage (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Es werden nur Studien eingeschlossen, die sich auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) stützen. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter zur Bewertung heranziehen, wurden nicht in den Studienpool aufgenommen. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die Zulassung von Isavuconazol (Cresemba®) begründenden Studien herangezogen.

Das Verzerrungspotential der präsentierten Studien (z. B. in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, Ergebnissteste, gesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene (Anhang 4-F, Abschnitte 4.3.1.2.2 bzw. 4.3.2.3.2.1) als auch auf Endpunktebene (Abschnitte 4.3.1.3.1 bzw. 4.3.2.3.3.1) bewertet.

Auf Studienebene wurde die im Abschnitt 4.3.1 eingeschlossene randomisierte, kontrollierte Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig verzerrt bewertet. Die Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde auf Studienebene als hoch verzerrt bewertet, was prinzipiell für unkontrollierte Studien anzunehmen ist.

Ferner wurde für die im vorliegenden Dossier präsentierten Studien das Design und die Methodik entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehöriges Flow-Chart) des CONSORT-Statements im Anhang 4-E dargestellt.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

4.1.5.1 Ergebnisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104) handelt es sich um eine Phase III-Studie, in der die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol konfirmatorisch gezeigt wurde. Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden Angaben zum relativen Risiko, Odds Ratio und zu der absoluten Risikoreduktion für die patientenrelevanten Endpunkte für die gesamte ITT-Population (n=516) bzw. die Safety-Population (n=516) und die myITT-Population (n=231) gemacht.

¹ Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis von Isavuconazol (Cresemba®), welche 12-24 Stunden nach der letzten Anfangsdosis eingenommen werden darf.

Analysierte Patientenpopulationen

ITT-Population (n=516)

Die ITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und besteht somit aus erwachsenen Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiven Aspergillose (für detaillierte Beschreibung der Diagnosekriterien siehe Tabelle 4-15). Jeweils 258 Patienten der ITT-Population wurden mit Isavuconazol oder Voriconazol behandelt.²

myITT-Population (n=231)

Die Patienten der myITT-Population wiesen nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committees eine wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergillose (für detaillierte Beschreibung der Diagnosekriterien siehe Tabelle 4-15) auf. Davon gehörten 123 der Isavuconazol-Gruppe und 108 der Voriconazol-Gruppe an. Die ausführliche Beschreibung der analysierten Populationen befindet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Safety-Population (n=516)

Die Safety-Population schließt alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ein. Somit handelt es sich um Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiver Pilzerkrankung (für detaillierte Beschreibung der Diagnosekriterien siehe Tabelle 4-15). Die Datenauswertungen für diese Population erfolgten entsprechend der ersten verabreichten Intervention, auch wenn diese der durch die Randomisierung zugeteilten Intervention nicht entsprach. Somit wurden für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse 257 Patienten der Isavuconazol-Gruppe und 259 Patienten der Voriconazol-Gruppe zugeordnet².

BMT-Population (n=105)³

Patienten der ITT-Population, die eine vorherige allogene Knochenmarktransplantation oder eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen erhalten haben.

Mortalität (Gesamtmortalität)

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) sind unter der Isavuconazol-Behandlung bis einschließlich Tag 42 18,6% der Patienten und unter der Voriconazol-Behandlung 20,2% der Patienten der ITT-Population verstorben. Bis einschließlich Tag 84 sind 29,1% der Patienten im Isavuconazol-Arm und 31% der Patienten im Voriconazol-Arm verstorben.

In der myITT-Population betrugen die Anteile der bis einschließlich Tag 42 verstorbenen Patienten entsprechend 18,7% und 22,2% in den entsprechenden Behandlungsarmen. Bis

² Ein Patient der Isavuconazol-Gruppe erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol. Die Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population erfolgte gemäß der Randomisierung.

³ Es handelt sich um eine a priori definierte Subgruppe. Im Dossier sind die Auswertungen der Leber-assoziierten unerwünschten Ereignisse für diese Subgruppe dargestellt, da diese von besonderer klinischer Relevanz sind und somit zur Beanspruchung des Zusatznutzens herangezogen werden. Weitere Subgruppenanalysen für die BMT-Population zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede auf und sind daher hier nicht dargestellt [1]

einschließlich Tag 84 sind 28,5% der Patienten im Isavuconazol-Arm und 36,1% der Patienten im Voriconazol-Arm verstorben.

Fazit

Der Therapieerfolg hinsichtlich der Gesamtmortalität ist für die ITT-Population und myITT-Population in beiden Therapiearmen vergleichbar. Bis einschließlich Tag 42 und 84 zeigte sich in diesem Endpunkt ein numerischer Vorteil zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Morbidität (Klinisches Ansprechen)

Die Morbidität in der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde als Gesamtansprechen gemessen. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten: klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen. Da nur die Komponente klinisches Ansprechen als patientenrelevant eingestuft wurde, wird nur diese zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen⁴. Der Endpunkt klinisches Ansprechen wurde zum einen durch den Prüfarzt und zum anderen durch das unabhängige Data Review Committee (DRC) zu den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und zum Behandlungsende (EOT, *end of treatment*) erhoben.

Beurteilung durch den Prüfarzt zum Behandlungsende:

Das klinische Ansprechen wurde in der ITT-Population unter Isavuconazol-Behandlung bei 67,6% der Patienten zum Behandlungsende beobachtet. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten, die diesen Endpunkt erreicht haben, 70,2%.

In der myITT-Population erreichten unter der Isavuconazol-Behandlung 63,2% der Patienten das klinische Ansprechen zum Behandlungsende. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten der myITT-Population, die diesen Endpunkt erreicht haben, 66,7%.

Beurteilung durch das DRC zum Behandlungsende:

Das klinische Ansprechen wurde in der ITT-Population unter Isavuconazol-Behandlung bei 67,7% der Patienten zum Behandlungsende beobachtet. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten, die diesen Endpunkt erreicht haben 66,5%.

In der myITT-Population erreichten unter der Isavuconazol-Behandlung 63,2% der Patienten das klinische Ansprechen zum Behandlungsende. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten der myITT-Population, die diesen Endpunkt erreicht haben, 63,4%.

Fazit

⁴ Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden. Bei der Einzelkomponente klinisches Ansprechen handelt es sich um Erhebung patientenrelevanter klinischer und physischer Symptome [2].

In beiden ausgewerteten Populationen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Dies gilt sowohl für die Erhebung durch den Prüfarzt als für die Erhebung durch das unabhängige Data Review Komitees. Der Therapieerfolg hinsichtlich des klinischen Ansprechens ist unter Isavuconazol (Cresemba®) und dem Therapiestandard Voriconazol vergleichbar.

Die Ergebnisse der weiteren Zeitpunkte für diesen Endpunkt sind mit den in der zusammenfassenden Darstellung präsentierten Ergebnissen konsistent und ergaben ebenfalls keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) zeigen, dass Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol insgesamt ein besseres Sicherheitsprofil aufweist (siehe Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2).

Die signifikanten Ergebnisse sind zum Zweck der besseren Übersichtlichkeit in der nachfolgenden Tabelle 4-1 zusammengefasst. Die ausführliche Beschreibung der Ergebnisse findet sich im Anschluss.

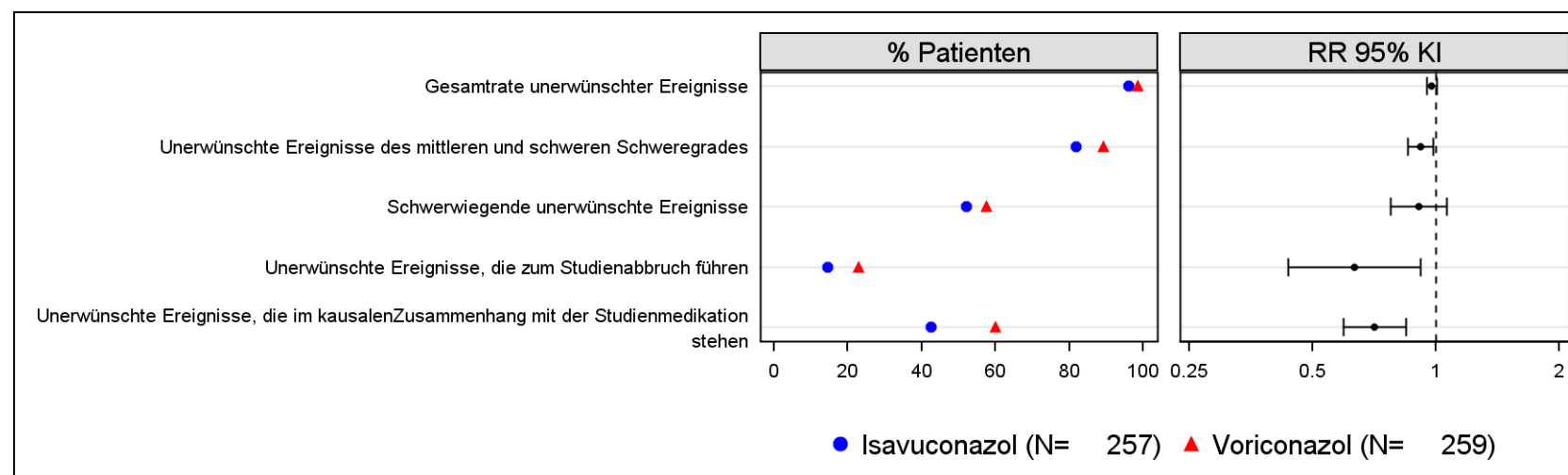


Abbildung 4-1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104).

Dargestellt sind die Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der jeweiligen Kategorie für die beiden Behandlungsarme sowie die dazugehörigen relativen Risiken (RR<1 entspricht einem Vorteil zugunsten von Isavuconazol).

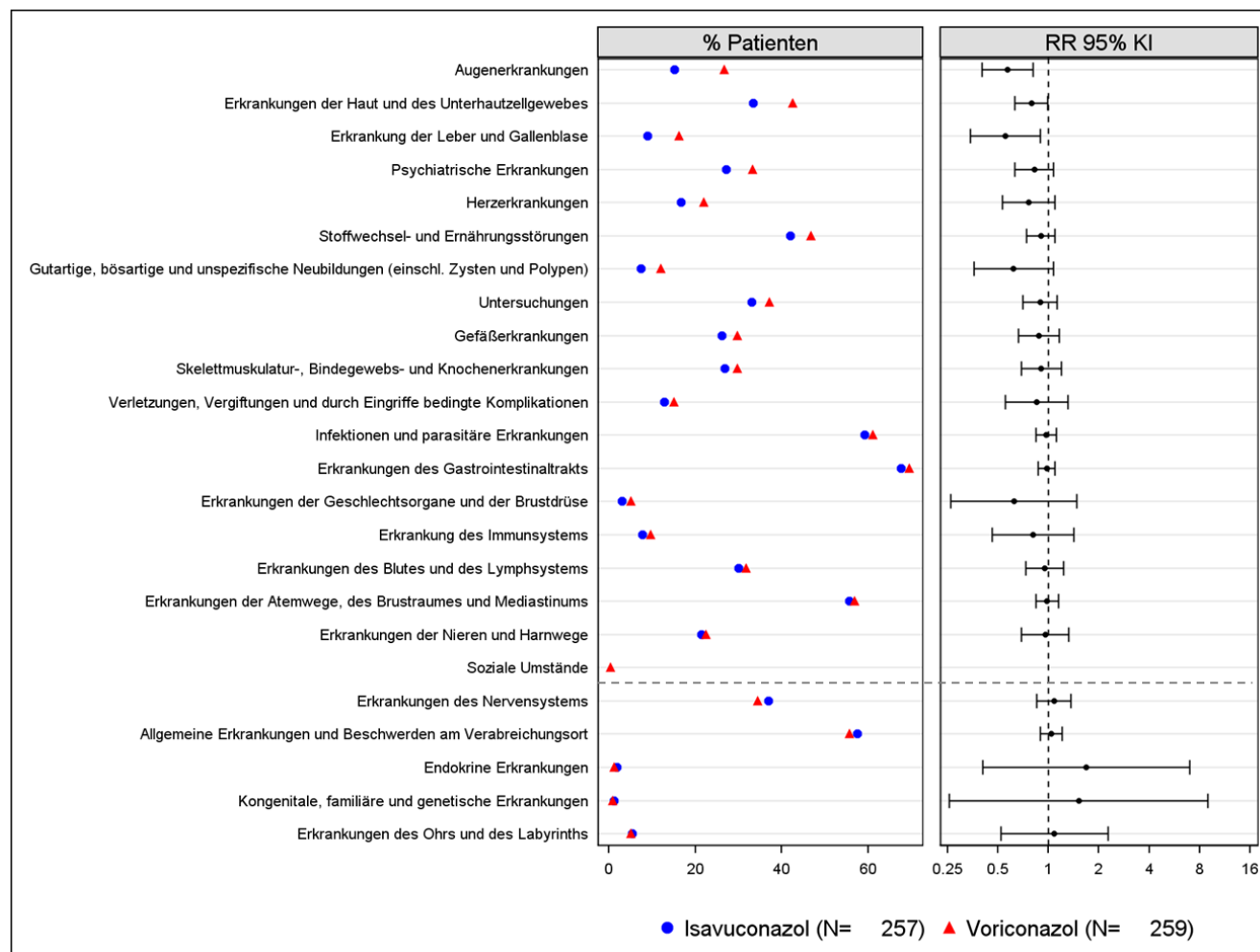


Abbildung 4-2: Übersicht der unerwünschten Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen aus der Studie SECURE (9766-CL-0104).

Dargestellt sind die Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der jeweiligen Kategorie für die beiden Behandlungsarme sowie die dazugehörige relativen Risiken (RR < 1 entspricht einem Vorteil zugunsten von Isavuconazol).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl der Patienten mit dem Ereignis n (%)	Relative Risk ^b p-Wert	[95 % KI]	Gesamtanzahl aufgetretener Ereignisse	Rate Ratio ^{a,c} p-Wert	[95% KI]
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse							
Safety	Isavuconazol (n=257)	247 (96,1)	0,976	[0,948; 1,005]	2829	0,805	[0,688; 0,941]
	Voriconazol (n=259)	255 (98,5)	0,102		3463	0,006	
myITT	Isavuconazol (n=123)	118 (95,9)	0,977	[0,935; 1,022]	1402	0,713	[0,568; 0,895]
	Voriconazol (n=108)	106 (98,1)	0,317		1664	0,004	
Unerwünschte Ereignisse des mittleren und schweren Schweregrades							
Safety	Isavuconazol (n=257)	210 (81,7)	0,916	[0,853; 0,984]	1293	0,792	[0,644; 0,973]
	Voriconazol (n=259)	231 (89,2)	0,017		1609	0,026	
myITT	Isavuconazol (n=123)	104 (84,6)	0,922	[0,839; 1,014]	702	0,728	[0,543; 0,978]
	Voriconazol (n=108)	99 (91,7)	0,094		816	0,035	
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	109 (42,4)	0,709	[0,596; 0,843]	328	0,794	[0,573; 1,099]
	Voriconazol (n=259)	155 (59,8)	<0,001		407	0,165	
myITT	Isavuconazol (n=123)	48 (39,0)	0,629	[0,482; 0,820]	162	0,847	[0,520; 1,380]
	Voriconazol (n=108)	67 (62,0)	<0,001		162	0,504	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	37 (14,4)	0,632	[0,435; 0,918]	49	0,627	[0,383; 1,027]
	Voriconazol (n=259)	59 (22,8)	0,016		77	0,064	
myITT	Isavuconazol (n=123)	22 (17,9)	0,743	[0,448; 1,232]	28	0,790	[0,406; 1,537]
	Voriconazol (n=108)	26 (24,1)	0,249		30	0,448	
a: Die Angaben zur Berechnung sind im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.							
b: Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) an.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104), aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl der Patienten mit dem Ereignis n (%)	Relative Risk ^c p-Wert	[95 % KI]	Gesamtanzahl aufgetretener Ereignisse	Rate Ratio ^{a,c} p-Wert	[95% KI]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)									
Safety	Isavuconazol	(n=257)	86	(33,5)	0,788	[0,630; 0,985]	129	0,794	[0,608; 1,038]
	Voriconazol	(n=259)	110	(42,5)	0,036		160	0,092	
myITT	Isavuconazol	(n=123)	43	(35,0)	0,821	[0,593; 1,137]	68	0,859	[0,581; 1,271]
	Voriconazol	(n=108)	46	(42,6)	0,235		67	0,448	
Augenerkrankungen (SOC)									
Safety	Isavuconazol	(n=257)	39	(15,2)	0,570	[0,400; 0,811]	47	0,532	[0,361; 0,784]
	Voriconazol	(n=259)	69	(26,6)	0,002		87	0,001	
myITT	Isavuconazol	(n=123)	19	(15,4)	0,538	[0,323; 0,895]	21	0,468	[0,271; 0,809]
	Voriconazol	(n=108)	31	(28,7)	0,017		38	0,007	
Erkrankung der Leber und Gallenblase (SOC)									
Safety	Isavuconazol	(n=257)	23	(8,9)	0,552	[0,342; 0,890]	23	0,371	[0,223; 0,619]
	Voriconazol	(n=259)	42	(16,2)	0,015		61	<0,001	
myITT	Isavuconazol	(n=123)	13	(10,6)	0,761	[0,379; 1,527]	13	0,479	[0,224; 1,022]
	Voriconazol	(n=108)	15	(13,9)	0,442		23	0,057	
Unerwünschte Ereignisse der Leber, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen in Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation									
BMT ^b	Isavuconazol	(n=54)	1	(1,9)	0,105	[0,014; 0,799]	-	-	
	Voriconazol	(n=51)	9	(17,6)	0,030				
^a : Die Angaben zur Berechnung sind im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.									
^b : Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation (für detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.2.1									
^c : Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba [®]) an.									

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Safety-Population (Tabelle 4-1)

Insgesamt sind 3463 unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die mit Voriconazol behandelt wurden, und 2829 bei mit Isavuconazol (Cresemba[®]) behandelten Patienten in der Safety-Population aufgetreten.

Hinsichtlich der Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Behandlungstag ergibt sich hieraus ein signifikanter Unterschied zugunsten von Isavuconazol (Cresemba[®]) gegenüber dem Studienkomparator Voriconazol für beide dargestellten Patientenpopulationen (Safety: Rate Ratio⁵=0,805; p=0,006).

Weitere signifikante Ergebnisse der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ in der Safety-Population (Tabelle 4-1)

Darüber hinaus traten unter Isavuconazol-Behandlung bei den Patienten der Safety-Population signifikant weniger unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades (RR=0,916; p=0,017), signifikant weniger unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (RR=0,632; p=0,016) und signifikant weniger unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (RR=0,709; p<0,001), auf.

Die unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind in dem relevanten Anwendungsgebiet A aus Sicht der Nutzenbewertung besonders bedeutsam, da es sich bei der zu behandelnden Population um Patienten mit schweren Komorbiditäten (wie onkologische Grunderkrankungen oder Transplantationen) handelt, die demnach zahlreichen Nebenwirkungen ihrer Komedikationen ausgesetzt sind.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen in der Safety-Population (Tabelle 4-2)

Insgesamt sind in der Studie SECURE (9766-CL-0104) in 24 der 26 Systemorganklassen unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der Safety-Population in 19 der 24 Systemorganklassen unter Isavuconazol-Behandlung geringer als unter der Voriconazol-Behandlung (Abbildung 4-2). Davon war in 3 der Systemorganklassen der Unterschied statistisch signifikant. In den beiden Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ waren die Ergebnisse zwar nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4-2), dennoch ergaben sich deutliche numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol (Cresemba[®]) mit einer absoluten Risikodifferenz >5% (siehe Tabelle 4-32).

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (RR=0,788, p=0,036), „Augenerkrankungen“ (RR=0,570, p=0,002) und „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ (RR=0,552, p=0,015) war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis signifikant geringer zugunsten von Isavuconazol (Cresemba[®]).

⁵ Die genauen Angaben zur statistischen Analyse befinden sich im Abschnitt 4.2.5.2

Zusätzlich zu den unerwünschten Ereignissen der gesamten Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ wurde „Augentoxizität“⁶ in der Studie SECURE (9766-CL-0104) unter unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt. Im Isavuconazol-Arm ist die Anzahl der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse dieser Kategorie aufgetreten sind, signifikant geringer (RR=0,492; p=0,005) im Vergleich zu dem Voriconazol-Arm.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen, aus der Studie SECURE (9766-CL-0104) liefert Abbildung 4-1.

Unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation (BMT) (Tabelle 4-2)

Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation weisen ein sehr hohes Lebertoxizitätsrisiko aufgrund der erhaltenen myeloablativen Therapie auf. Eine Medikamenten-assoziierte Leberschädigung tritt bei diesen Patienten, die zahlreiche zusätzliche Komedikationen erhalten, besonders häufig auf. In der Literatur wird für dieses Patientenkollektiv eine Therapieabbruchrate von 17,5% unter Voriconazol-Behandlung aufgrund von Leber-assoziierten unerwünschten Ereignissen berichtet [3].

Aus diesem Grund wurden die unerwünschten Ereignisse der Leber für diese spezielle Patientenpopulation separat ausgewertet. Bei der Patientenpopulation mit vorheriger Knochenmarktransplantation handelt es sich um eine a priori im Studienprotokoll definierte Subgruppe.

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) liegen deutliche numerische Vorteile hinsichtlich der unerwünschten Ereignis der Leber zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation vor (RR=0,436; p=0,067).

Ebenfalls ist die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, bei dieser Subpopulation unter Isavuconazol-Behandlung signifikant geringer (RR=0,105; p=0,030) als unter Voriconazol-Behandlung.

⁶ Unter „Augentoxizität“ wurden folgende *preferred terms* zusammengefasst: veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppeltsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung

Auswertung der unerwünschten Ereignisse für die myITT-Population

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse wurden bei den Patienten der myITT-Population ähnliche Ergebnisse wie bei den Patienten der Safety-Population beobachtet, die teilweise jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen waren, was sich durch die geringere Anzahl der Patienten im Vergleich zu der Safety-Population erklären lässt. Die Auswertung der Subpopulation von Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation auf Basis der myITT-Population ist aufgrund der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse nicht zielführend.

Fazit

Isavuconazol (Cresemba®) zeigt im Vergleich zu Voriconazol ein insgesamt besseres Sicherheitsprofil. Es treten unter Isavuconazol (Cresemba®) bei signifikant weniger Patienten spezifische Nebenwirkungen als unter der Behandlung mit dem Therapiestandard Voriconazol auf.

Das Ergebnis ist von hoher therapeutischer Relevanz, da Voriconazol zum einen von führenden Leitlinien und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als der Therapiestandard in der Primärtherapie der invasiven Aspergillose angesehen wird [4]. Zum anderen ist für die betroffenen Patienten das bessere Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) von besonderem Vorteil, da sie sich aufgrund ihrer vorliegenden Grunderkrankungen (onkologische Grunderkrankungen, Organ- und Knochenmarktransplantationen) in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befinden und den zahlreichen Nebenwirkungen der Komedikationen ausgesetzt sind.

Darüber hinaus weist Isavuconazol (Cresemba®) ein deutlich besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Voriconazol hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse der Leber in Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation auf.

4.1.5.2 Ergebnisse aus der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit einer invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze, sowie bei Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion haben, zeigt.

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die deskriptiven Angaben (relative Häufigkeiten) für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie VITAL (9766-CL-0103) für Patienten mit invasiver Aspergillose (mITT-Aspergillus-Population⁷) herangezogen. Diese besteht aus 24 Erwachsenen mit einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Aspergillose, von denen 20 Patienten (>80%) eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen⁸. Die ausführliche Beschreibung der analysierten Populationen befindet sich im Abschnitt 4.3.2.3.2. Die Ergebnisse der Studie VITAL (9766-CL-0103) hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie SECURE (9766-CL-0104) für die Patienten, die keine Nierenfunktionsstörung aufweisen.

Somit besteht mit Isavuconazol (Cresemba®) eine geprüfte Therapieoption für Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung, die sowohl in oraler als auch in der intravenösen Formulierung zur Verfügung steht. Hieraus resultiert ein therapeutischer Zusatznutzen von intravenöser Formulierung von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol, da Voriconazol in intravenöser Darreichungsform nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Arzt bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden darf [6].

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

In der nachfolgenden Tabelle 4-3 ist eine Übersicht der Einzelergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) dargestellt, aus denen sich der Zusatznutzen für die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet A ableitet.

⁷ Patienten der mITT-Aspergillus-Population in der Studie VITAL (9766-CL-0104) wiesen nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committees eine wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergillose (für detaillierte Beschreibung der Diagnosekriterien siehe Tabelle 4-15) auf und entsprechen somit der Definition der myITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104).

⁸ Im vorliegenden Dossier sind die Ergebnisse für die gesamte mITT-Aspergillus-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) (n=24) dargestellt. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit invasiver Aspergillose und mit einer Nierenfunktionsstörung (n=20) sowie für Patienten mit invasiver Aspergillose und ohne Nierenfunktionsstörung (n=4) sind dem Studienbericht der Studie VITAL (9766-CL-0103) zu entnehmen [5].

Tabelle 4-3: Einzelergebnisse aus der Studie SECURE, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten)

Endpunkt	Relevante Studien-population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	[95 % KI]	p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
Mortalität ^a						
Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42	ITT	RR: 0,923	[0,649; 1,313]	0,656		kein Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,841	[0,505; 1,402]	0,507		
Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 84	ITT	RR: 0,938	[0,720; 1,220]	0,631		
	myITT	RR: 0,788	[0,541; 1,148]	0,214		
Morbidität ^b						
Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt zum Behandlungsende	ITT	RR: 0,963	[0,854; 1,086]	0,540		kein Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,949	[0,781; 1,153]	0,596		
Klinisches Ansprechen/ DRC zum Behandlungsende	ITT	RR: 1,018	[0,893; 1,162]	0,785		
	myITT	RR: 0,998	[0,815; 1,222]	0,986		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
keine Daten erhoben					-	-
Unerwünschte Ereignisse ^a						
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,976	[0,948; 1,005]	0,102	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,977	[0,935; 1,022]	0,317		
Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0,805	[0,688; 0,941]	0,006		
	myITT	RaR: 0,713	[0,568; 0,895]	0,004		
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,906	[0,775; 1,060]	0,220		
	myITT	RR: 0,878	[0,716; 1,076]	0,210		
Patienten mit mindestens einem mittleren oder schweren unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,916	[0,853; 0,984]	0,017		
	myITT	RR: 0,922	[0,839; 1,014]	0,094		
Anzahl der unerwünschten Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0,792	[0,644; 0,973]	0,026		
	myITT	RaR: 0,728	[0,543; 0,978]	0,035		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches	Safety	RR: 0,709	[0,596; 0,843]	<0,001		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Relevante Studien-population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	[95 % KI]	p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht	myITT	RR: 0,629	[0,482; 0,820]	<0,001		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Studienabbruch führte	Safety myITT	RR: 0,632 RR: 0,743	[0,435; 0,918] [0,448; 1,232]	0,016 0,249		
Unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen ^a						
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Safety myITT	RR: 0,788 RR: 0,821	[0,630; 0,985] [0,593; 1,137]	0,036 0,235		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Augenerkrankungen	Safety myITT	RR: 0,570 RR: 0,538	[0,400; 0,811] [0,323; 0,895]	0,002 0,017		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Erkrankung der Leber	Safety myITT	RR: 0,552 RR: 0,761	[0,342; 0,890] [0,379; 1,527]	0,015 0,442		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a						
Psychiatrische Ereignisse	Safety myITT	RR: 0,931 RR: 0,794	[0,713; 1,217] [0,557; 1,133]	0,601 0,203	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen
Augentoxizität	Safety myITT	RR: 0,492 RR: 0,604	[0,301; 0,805] [0,293; 1,244]	0,005 0,171		
Torsade de Pointes	Safety myITT	RR: 0,796 RR: 0,958	[0,413; 1,531] [0,441; 2,082]	0,494 0,913		
Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle	Safety myITT	RR: 2,771 RR: 3,512	[0,894; 8,590] [0,399; 30, 95]	0,077 0,258		
Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)	Safety myITT	RR: 1,008 RR: 0,439	[0,295; 3,439] [0,040; 4,775]	0,990 0,499		
Akute Pankreatitis	Ist in der Studie nicht aufgetreten					
Unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation ^a						
Unerwünschte Ereignisse	BMT ^c	RR: 0,436	[0,179; 1,06]	0,067	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	BMT ^c	RR: 0,315	[0,034; 2,929]	0,310		
Unerwünschte Ereignisse	BMT ^c	RR: 0,472	[0,151; 1,473]	0,196		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Relevante Studien-population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	[95 % KI]	p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
des mittleren oder schweren Schweregrades					anderer Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	BMT ^c	RR: 0,105	[0,014; 0,799]	0,030		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	BMT ^c	RR: 0,135	[0,007; 2,552]	0,182		
RR=Relatives Risiko; RaR=Rate Ratio (die Angaben zur Berechnung sind im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt) ^a : Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba [®]) an. ^b : Die Effektschätzer >1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba [®]) an. ^c : Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation (für detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.2.1)						

Isavuconazol (Cresemba®) zeigt im Vergleich zu Voriconazol ein insgesamt besseres Sicherheitsprofil. Es treten also unter Isavuconazol (Cresemba®) bei signifikant weniger Patienten als unter der Behandlung mit dem Therapiestandard Voriconazol spezifische Nebenwirkungen auf.

Das betrifft insbesondere die Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, und eben diese im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ in der Fachinformation zu Voriconazol beschrieben sind:

„Nebenwirkungen an der Haut

In seltenen Fällen wurde über exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom bei Anwendung von Azol-Antimykotika berichtet.

Des Weiteren werden eine engmaschige Überwachung und gar der Abbruch der Voriconazol-Therapie empfohlen, wenn ein Patient einen Hautausschlag entwickelt oder wenn die Schädigung fortschreitet. Unter Voriconazol kann es darüber hinaus zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie kommen.

Nebenwirkungen am Auge

Es wurde über anhaltende Nebenwirkungen am Auge, einschließlich verschwommenen Sehens, Optikusneuritis und Papillenödem, unter Voriconazol-Behandlung berichtet.

Erkrankungen der Leber

In klinischen Studien mit Voriconazol kam es gelegentlich zu Fällen schwerer Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis, Cholestase und fulminanten Leberversagens, auch mit tödlichem Ausgang). Fälle von Leberfunktionsstörungen wurden vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (vorwiegend bei malignen hämatologischen Erkrankungen) beobachtet. Vorübergehende Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis und Gelbsucht, traten bei Patienten ohne sonstige erkennbare Risikofaktoren auf.

Patienten, die mit Voriconazol behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Wenn die Leberfunktionswerte deutlich ansteigen, sollte die Therapie mit Voriconazol abgebrochen werden, es sei denn, die medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten rechtfertigt eine Weiterführung.“

Voriconazol (Vfend®) zeigt wesentliche klinisch relevante Risiken auf. So wurde zu Voriconazol ein Informationsbrief versendet, da ein mögliches Risiko des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen der Haut bei Patienten besteht, die Vfend® (Voriconazol) in der Langzeittherapie erhalten [7]. Desweiteren wurde Voriconazol (Vfend®) vom BfArM zur Erstellung von weiteren Schulungsmaterialien beauftragt [8].

Da Isavuconazol gerade in den Systemorganklassen, in denen für die Anwendung von Voriconazol Warnhinweise gelten, ein besseres Sicherheitsprofil aufweist, wird dem behandelnden Arzt durch die Zulassung und Markteinführung von Isavuconazol (Cresemba®) eine Möglichkeit zu einem breiteren Therapieeinsatz für Patienten mit invasiver Aspergillose eröffnet.

Besonderer Zusatznutzen für Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

Die Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation und invasiver Aspergillose stellen ein klinisch besonders betroffenes Kollektiv dar, welches ein hohes Lebertoxizitätsrisiko aufweist. Unter der Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) treten bei diesen Patienten signifikant weniger arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu dem Therapiestandard Voriconazol auf, was eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten bedeutet.

Besonderer Zusatznutzen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

Isavuconazol (Cresemba®) erlaubt einen uneingeschränkten Einsatz von sowohl oralen als auch intravenösen Darreichungsformen bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung. Hieraus resultiert ein therapeutischer Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol, da letzteres intravenös nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Arzt bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden darf. Dies beruht auf dem Löslichkeitsvermittler Cyclodextrin (SBECD) in der intravenösen Formulierung von Voriconazol, welcher potentiell nephrotoxisch ist und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erheblicher Akkumulation führen kann.

Diesbezüglich enthält die Voriconazol Fachinformation die folgenden Einschränkungen [6]:

Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min) kommt es zu einer Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD. Diese Patienten sollten vorzugsweise mit oralem Voriconazol behandelt werden, es sei denn, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung bei einem derartigen Patienten die intravenöse Gabe von Voriconazol begründet. Die Serumkreatininwerte sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden, und im Falle eines Anstiegs sollte der Wechsel zur oralen Voriconazol-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Voriconazol wird mit einer Clearance von 121ml/min hämodialysiert. In einer 4-stündigen Hämodialyse wird Voriconazol nicht ausreichend eliminiert, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen.

Das intravenöse Vehikel SBECD wird mit einer Clearance von 55ml/min hämodialysiert.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Nebenwirkungen an den Nieren*

Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische

Arzneimittel und leiden an Begleiterkrankungen, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen können (siehe Abschnitt 4.8).

Kontrolle der Nierenfunktionsparameter

Die Patienten müssen im Hinblick auf das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen überwacht werden. Dies sollte Laboruntersuchungen, vor allem Serumkreatinin, einschließen.

Isavuconazol dagegen ist ein stark wasserlösliches Prodrug und die intravenöse Formulierung von Isavuconazol enthält kein Cyclodextrin und keine anderen potentiell nephrotoxischen Inhaltsstoffe.

Weitere Aspekte, die zum Zusatznutzen beitragen

Zusätzlich tragen folgende therapeutische Eigenschaften von Isavuconazol (Cresemba®) zum bisher nicht erreichten therapielevanten Nutzen bei:

- Isavuconazol (Cresemba®) ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Lineare pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit, was eine zuverlässige Dosisbestimmung erlaubt und deshalb das Risiko von Wechselwirkungen und das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert.
- Die intravenöse und die orale Gabe sind untereinander austauschbar, sodass eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform uneingeschränkt möglich ist, wenn dies klinisch indiziert ist.
- Geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva im Vergleich zu Voriconazol, und damit verringertes Risiko für Immunsuppressiva-vermittelte Toxizität oder von Transplantatabstoßungsreaktionen bei immunsupprimierten Patienten.

Bewertung durch das COMP

Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt, da es sich hierbei um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Der Orphan Drug Status ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel zur Behandlung von invasiver Aspergillose zugelassen sind. Daher muss Isavuconazol (Cresemba®) gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden einen erheblichen Nutzen, das heißt einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten aufweisen, um den Orphan Drug Status zu erlangen.

Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur

am 11.07.2014 durch die Opinion on Orphan Designation im Vergleich zu Voriconazol bei Patienten mit invasiver Aspergillose bestätigt [9]. In der Sitzung vom 1.-3. September 2015 stellte das COMP fest, dass der wesentliche Vorteil von Isavuconazol (Cresemba®) in einem verbesserten Sicherheitsprofil besteht, insbesondere in der Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos in den betroffenen Patienten, welches ein Hauptproblem der zur Behandlung von invasiver Aspergillose zugelassenen Arzneimitteln ist [10].

Fazit

Insgesamt ergibt sich für Isavuconazol (Cresemba®) nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die gesamte Population im Anwendungsgebiet A „Invasive Aspergillose“.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Triazol-Antimykotikum Isavuconazol (Cresemba®), welches zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit invasiver Aspergillose angezeigt ist. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer

2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzen für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens mit Isavuconazol (Cresemba®) bei Erwachsenen mit invasiver Aspergillose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose.

Die **Intervention** ist das Antimykotikum Isavuconazol (Cresemba®), welches sowohl in oraler als auch intravenöser Formulierung zugelassen ist. Für beide Darreichungsformen schreibt das Anwendungsgebiet eine einmal tägliche Einnahme von 200 mg Isavuconazol (Cresemba®) vor^{9,10}.

Die Bestimmung der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** ist für die Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [11].

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose betrachtet. Diese umfassen Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

⁹ Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis von Isavuconazol (Cresemba®), welche 12-24 Stunden nach der letzten Anfangsdosis eingenommen werden darf.

Die Anfangsdosis entspricht für beide Darreichungsformen 200 mg Isavuconazol (Cresemba®) alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden der Behandlung (insgesamt 6 Verabreichungen).

¹⁰ 372,6 mg des Prodrugs Isavuconazoniumsulfat enthalten 200 mg Isavuconazol

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Isavuconazol (Cresemba®) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es werden die für die Zulassung relevanten Studien SECURE (9766-CL-0104) und VITAL (9766-CL-0103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®) im vorliegenden Dossier dargestellt.

Darüber hinaus wird eine ergänzende systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt, um die vorhandene Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels vollständig abzubilden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1). Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens bevorzugt anhand direkter Evidenz im Vergleich zu anderen zur Primärtherapie von invasiver Aspergillose zugelassenen Arzneimitteln nachgewiesen werden. In der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS=Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design [12]) berücksichtigt werden:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie (Komparator/Comparison)
- Endpunkte (Zielgrößen/Outcomes)
- Studientypen/ -dauer

Allgemeine Angaben und Einschätzungen zu diesen Parametern in Studien zu krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen in der Therapie invasiver Aspergillose werden im Folgenden dargestellt.

4.2.2.1.1 Patientenpopulation

Diagnosekriterien

In der Regel sollen für die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels Studien zur krankheitsmodifizierenden Therapie mit Patienten mit gesicherter Diagnose eingeschlossen werden. Da im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose eine hohe Unsicherheit hinsichtlich der Diagnosestellung besteht, ist es sachgerecht, in der vorliegenden Bewertung auch Studien mit Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Diagnose einzuschließen. Das entspricht sowohl der Interpretation des G-BA als auch den Vorgaben der EMA zur klinischen

Bewertung von Antimykotika [11, 13]. Die Kriterien für die Diagnosesicherheit sind im Folgenden in der Tabelle 4-15 ausführlich beschrieben.

Erkrankungsform

Für die Darstellung der Evidenz werden Studien herangezogen, die Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsformen der invasiven Aspergillose (zum Beispiel: Lunge, Sinus, untere Atemwege, disseminiert u.a.) einschließen.

Für die Darstellung weiterer Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden Studien herangezogen, die Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsformen der invasiven Aspergillose und gleichzeitig vorhandener Nierenfunktionsstörung (definiert als eine Kreatinin-Clearance < 50 mL/min) einschließen.

Alter

Es werden nur Studien mit erwachsenen Patienten, die mindestens 18 Jahre alt sind, für die Darstellung der Evidenz eingeschlossen, da Isavuconazol (Cresemba®) nur für erwachsene Patienten zugelassen ist.

4.2.2.1.2 Intervention

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden nur Studien eingeschlossen, die Isavuconazol (bzw. Prodrug Isavuconazonium) in der zugelassenen Dosierung von 200 mg einmal täglich in der oralen oder intravenösen Formulierung¹¹ als Intervention benennen. Studien mit anderen Wirkstoffen, anderen Dosierungen oder Kombinationen sind zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet.

Darüber hinaus wird die Notwendigkeit einer systemischen Behandlung für die Patienten vorausgesetzt. Es muss sichergestellt sein, dass weitere Therapien (auch chirurgische Resektion) bei entsprechender Indikation durchgeführt werden. Studien mit rein prophylaktischen Behandlungen werden nicht eingeschlossen [11].

4.2.2.1.3 Komparator

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) anhand direkt vergleichender Studien im Abschnitt 4.3.1 wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie im Vergleich zu anderen in Deutschland zur Primärtherapie von invasiver Aspergillose zugelassenen Arzneimitteln in jeweils zugelassener Dosierung evaluiert. Studien mit nicht zugelassenen Wirkstoffen, Dosierungen oder Kombinationen sind zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet.

Für die Darstellung weiterer Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden auch nicht vergleichende Studien eingeschlossen, sodass die Definition eines Komparators entfällt.

¹¹ Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis von Isavuconazol (Cresemba®), welche 12-24 Stunden nach der letzten Anfangsdosis eingenommen werden darf.

4.2.2.1.4 Endpunkte

In der folgenden Tabelle 4-4 sind die für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet A: invasive Aspergillose relevanten Endpunkte dargestellt. Begründungen für die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte erfolgen im Abschnitt 4.2.5.2.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie invasiver Aspergillose

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiel für Erhebung/Messinstrument
Mortalität	
Gesamtmortalität	Während der Studie verstorbene Patienten
Morbidität	
Therapieansprechen	Klinisches Ansprechen
Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse (AEs)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Psychiatrische Ereignisse
	Augentoxizität
	Torsade de Pointes
	Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle
	Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)
	Akute Pankreatitis

4.2.2.1.5 Studientypen

Die pivotale Zulassungsstudie SECURE (9766-CL-0104) ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie (RCT). Für die Darstellung der Evidenz im Abschnitt 4.3.1 werden neben der Studie SECURE (9766-CL-0104) nur kontrollierte randomisierte Studien herangezogen.

Im Abschnitt 4.3.2.3 werden neben der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) weitere Studien gemäß den in der Tabelle 4-8 definierten Einschlusskriterien ohne Einschränkung des Studientypes herangezogen.

Ferner beschränkt sich die Auswahl der Studien in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 auf solche, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert worden sind. Englisch ist die allgemein anerkannte Sprache der Wissenschaft, sodass davon auszugehen ist, dass relevante medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache publiziert sind. Zusätzlich werden deutsche Quellen eingeschlossen, weil sie für eine aktuelle Bewertung für die GKV in Deutschland möglicherweise relevant sind.

4.2.2.1.6 Studiendauer

Es wird keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine Suche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche werden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention dargestellt (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6).

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose
E2	Intervention	Isavuconazol in zugelassener Dosierung (bzw. Prodrug Isavuconazonium)
E3	Komparator	weitere in Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet A in zugelassener Dosierung
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
E5	Studien- und Publikationstypen	- Randomisierte kontrollierte Studien - Volltextpublikation oder Studienbericht - Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention

	Ausschlusskriterien	Beispiel
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	• Prophylaktische Behandlung • Kinder und Heranwachsende (< 18 Jahre)
A2	Intervention nicht entsprechend E2	• Andere Wirkstoffe • Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung • Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen
A3	Komparator nicht entsprechend E3	• Andere bzw. nicht zugelassene Wirkstoffe • Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung • Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen
A4	Endpunkte nicht entsprechend E4	• Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A5	Studien- und Publikationstypen nicht entsprechend E5	• Keine randomisierte kontrollierte Studien • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	Art der Information	• Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)

4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen

Eine Suche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche werden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention dargestellt (Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8).

Tabelle 4-7: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung
E2	Intervention	Isavuconazol in zugelassener Dosierung (bzw. Prodrug Isavuconazonium)
E3	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
E4	Studien- und Publikationstypen	<i>in vivo</i>-Interventionsstudie eines beliebigen Studientyps mit ≥ 2 Patienten - Volltextpublikation oder Studienbericht - Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-8: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention

	Ausschlusskriterien	Beispiel
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	- Prophylaktische Behandlung; Patienten mit invasiver Aspergillose ohne Nierenfunktionsstörung - Kinder und Heranwachsende (unter 18 Jahre)
A2	Intervention nicht entsprechend E2	- Andere Wirkstoffe - Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung - Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen - Ausschluss weiterer Therapien (chirurgische Resektion)
A3	Endpunkte nicht entsprechend E3	Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A4	Studien- und Publikationstypen nicht entsprechend E4	- Case Reports mit nur 1 Patient - Nur Abstract vorliegend - Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge - Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A5	Art der Information	Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Isavuconazol (Cresemba®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Es wurde jedoch eine ergänzende bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, um eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten. Die Suche wurde in MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken gesucht. Für jede Datenbank wurde eine Suchstrategie formuliert, die im Anhang 4-A detailliert beschrieben ist.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die ergänzende Suche wurde gemäß Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist getrennt für jedes Studienregister im Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus Gründen der Vollständigkeit durchgeführte Literaturrecherche wurde von zwei Experten unabhängig voneinander durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden nach den in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Kriterien bewertet. Dabei wurde in einem mehrstufigen Verfahren vorgegangen. Im ersten Schritt wurden die Titel und Abstracts gesichtet und bereits alle Treffer ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Studienselektion sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Werden im ersten Schritt nicht alle Treffer ausgeschlossen, so werden die verbliebenen Kandidaten in einem weiteren Schritt anhand der Volltexte analysiert. Nach Lesen und Bewerten der Volltexte wird die endgültige Liste der eingeschlossenen Studien aufgestellt. Bei Unklarheiten oder unterschiedlichen Treffern in den parallel durchgeführten Recherchen wird ein dritter Experte zu Rate gezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende

Verzerrungspotential als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Das Ergebnis der Analysen ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹³ bzw. STROBE-Statements¹⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden im Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgte den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

Nicht randomisierte Interventionsstudien sollen gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des TREND-Statements folgen. Das TREND-Statement baut auf dem CONSORT-Statement auf. Da es für die Bewertung nicht randomisierter Studien konzipiert ist, fehlen Items, die die Randomisierung betreffen (Items 8-10 des CONSORT-Statements). Zusätzlich sind im TREND-Statement Items eingefügt, die den nicht randomisierten Charakter der Studie berücksichtigen (Item 8: Assignment Method, Item 10: Unit of analysis und Item 15: Baseline equivalence) und helfen sollen, das durch die fehlende Randomisierung auftretende Verzerrungspotenzial für den Gruppenvergleich besser beurteilen zu können.

Die Studie, die im Abschnitt 4.3.2.3 für die Darstellung weiterer Untersuchungen herangezogen wird, ist keine kontrollierte Studien, so dass kein Gruppenvergleich möglich ist. Dementsprechend ist für die Bewertung dieser Studie das TREND-Statement nicht maßgeblich besser geeignet als das CONSORT-Statement. Die Darstellung epidemiologischer Beobachtungsstudien soll gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des STROBE-

¹² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

¹⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Statements folgen. Auch das STROBE-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement und es gibt einen großen Anteil an Überschneidungen zwischen den Items. Ein Vergleich der Items, die im CONSORT und im STROBE-Statement gelistet werden, zeigt, dass eine Darstellung der Studienkonzeption, der Auswahl der Studienteilnehmer und der Methodik bei beiden gefordert wird. Zusätzliche Items, die im STROBE-Statement Berücksichtigung finden, sind die Diskussion der Studienergebnisse inklusive der Limitationen, die die Studie aufweist, die bei der Publikation einer Beobachtungsstudie nicht fehlen sollten.

Für die im vorliegenden Dossier sowohl im Abschnitt 4.3.1 als auch im Abschnitt 4.3.2.3 präsentierten Studien wird das Design und die Methodik der betreffenden Studien aus den oben genannten Gründen entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehöriges Flow-Chart) des CONSORT-Statements dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die in dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Isavuconazol (Cresemba®) eingeschlossenen Zulassungsstudien SECURE (9766-CL-0104) und VITAL (9766-CL-0103) werden entsprechend im Abschnitt 4.3.1.2 bzw. im Abschnitt 4.3.2.3.2 anhand von Studiencharakteristika wie Studiendesign, Anzahl der Patienten, Art der Intervention, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie primäre und sekundäre Endpunkte, beschrieben.

Die Studienpopulationen werden anhand der demographischen Daten (Alter, Geschlecht) beschrieben. Darüber hinaus wird die Erkrankungsform (Lunge, Sinus, untere Atemwege, disseminiert u.a.) und die Sicherheit der Diagnose (möglich, wahrscheinlich, sicher) für die jeweiligen Patientenpopulationen der einzelnen Studien angegeben. Da es sich bei Patienten mit invasiver Aspergillose um Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen handelt,

wird der Anteil der Patienten mit vorheriger allogener Knochenmarktransplantation, unkontrollierter Malignität und Neutropenie gesondert angegeben.

Nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen eines Arzneimittels definiert als „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Dementsprechend werden die relevanten Studienendpunkte in die folgenden Kategorien eingeteilt:

- Mortalität
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der in jeder klinischen Zulassungsstudie erhoben wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet A invasive Aspergillose ist die Erhebung von Mortalität von zentraler Bedeutung, da diese Erkrankung ohne gezielte Behandlung nahezu immer zum Tod führt. Das Hauptziel der Behandlung von invasiver Aspergillose ist die Heilung der Erkrankung und die damit verbundene Verlängerung des Überlebens. Für die Studien SECURE (9766-CL-0104) und VITAL (9766-CL-0103) wird die Gesamtmortalität anhand der Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten dargestellt.

Morbidität

In den Studien SECURE (9766-CL-0104) und VITAL (9766-CL-0103) wurde die Morbidität auf Basis des Gesamtansprechens abgebildet. Bei dem Endpunkt Gesamtansprechen handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten klinisches Ansprechen, mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen. Da es sich bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen um keine patientenrelevanten Endpunkte handelt - sondern um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren - wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen herangezogen.

Bei der Einzelkomponente klinisches Ansprechen handelt es sich um die Erhebung patientenrelevanter klinischer und physischer Symptome.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier folgende unerwünschten Ereignisse angegeben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, unerwünschte Ereignisse, die im kausalen

Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Statistische Methoden

Studie SECURE(9766-CL-0104)

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104) handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Isavuconazol (Cresemba®) in Phase III im Vergleich zu Voriconazol testet. Im konfirmatorischen Design belegt die Studie die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol im Endpunkt Gesamtmortalität auf einem Signifikanzniveau von 2,5%.

Für die Darstellung des Zusatznutzens werden, wie gefordert, Angaben zum relativen Risiko, Odds Ratio und zu der absoluten Risikoreduktion für dichotome Endpunkte für die gesamte ITT-Population bzw. Safety-Population und die myITT-Population gemacht. Die dazugehörigen deskriptiven 95%-Konfidenzintervalle und die p-Werte werden dargestellt. Diese basieren auf der Annahme der Normalverteilung für die absolute Risikoreduktion und des logarithmierten relativen Risikos und Odds Ratios. Die p-Werte sind in dieser Analyse nicht adjustiert und die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit $\alpha=0,05$ definiert.

Zusätzlich wurde für die Endpunkte der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ die Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Tag berechnet. Das Verhältnis dieser Raten für beide Interventionen wird im vorliegenden Dossier als Rate Ratio bezeichnet und wurde mittels der Poisson-Regression berechnet.

Die Berechnungen erfolgten mit der Statistik-Software SAS® 9.3 oder einer aktuelleren Version.

Studie VITAL (9766-CL-0103)

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Isavuconazol (Cresemba®) nicht vergleichend, sondern nur deskriptiv anhand der relativen Häufigkeiten und prozentualen Ereignisraten für die Endpunkte, dargestellt wird.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den direkten Vergleich von Isavuconazol (Cresemba®) mit anderen für die Primärtherapie von invasiver Aspergillose zugelassenen Arzneimitteln kommen Meta-Analysen nicht in Betracht, da nur eine direkt vergleichende Studie (nämlich SECURE 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

¹⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurden für den primären Endpunkt Gesamtmortalität mehrere Sensitivitätsanalysen im Rahmen der konfirmatorischen statistischen Auswertung im Nicht-Unterlegenheits-Design für die arzneimittelrechtliche Zulassung durchgeführt. Diese Analysen unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse hinsichtlich der Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol im Endpunkt Gesamtmortalität.

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen in der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte wurden folgende a priori geplanten Subgruppen für die ITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) analysiert [1, 14] :

Endpunkt Gesamtmortalität

- Alterskategorie 1: (≤ 45 , > 45 to ≤ 65 , > 65)
- Alterskategorie 2: (≤ 65 , > 65 to ≤ 75 , > 75)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Ethnie (spanisch/ lateinamerikanisch: ja/nein)
- Neutropeniestatus (ja/ nein)
- BMI (<25 , ≥ 25 bis <30 , ≥ 30)
- Glomeruläre Filtrationsrate (<15 , ≥ 15 bis <30 , ≥ 30 bis <60 , ≥ 60 bis <90 , ≥ 90)
- Geografische Region
- Allogene Knochenmarktransplantation (ja/ nein)
- Unkontrollierte Malignität

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

- Alterskategorie 1: (≤ 45 , > 45 to ≤ 65 , > 65)
- Alterskategorie 2: (≤ 65 , > 65 to ≤ 75 , > 75)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Ethnie (spanisch/ lateinamerikanisch: ja/nein)
- Geografische Region
- Allogene Knochenmarktransplantation (ja/ nein)
- Unkontrollierte Malignität

Die gleichen Analysen wurden post hoc für die myITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) durchgeführt [1].

Die Ergebnisse des Interaktionstests sind in der Tabelle 4-39 dargestellt und im Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

Subgruppenanalysen in der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Im Rahmen der a priori geplanten statistischen Auswertung der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurden die Subgruppenanalysen für die Safety-Population bezüglich der Faktoren: Alter, Geschlecht, Rasse und Region durchgeführt. Diese sind nicht im vorliegenden Dossier dargestellt, da die Safety-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) größtenteils Patienten außerhalb des relevanten Anwendungsgebiets A einschließt (122 von 146, 84%).

Die Durchführung weiterer Subgruppenanalysen auf Basis der Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung ist aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen (n=24) nicht zielführend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²².

¹⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

²⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²² B. Schöttker, D. Lümann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²³.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

²³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SECURE (9766-CL-0104)	ja	ja	abgeschlossen	84 Tage ^a	Isavuconazol (Cresemba®) Voriconazol
^a : Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie (Follow-up-Termin erfolgte 4 Wochen $\pm$ 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation und konnte somit vor oder nach dem Zeitpunkt Tag 84 liegen) ^b : Für die genauen Angaben zu den Dosierungen siehe Tabelle 4-16.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 bilden den Studienstatus zum 15.10.2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Die in der Tabelle 4-9 genannte Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

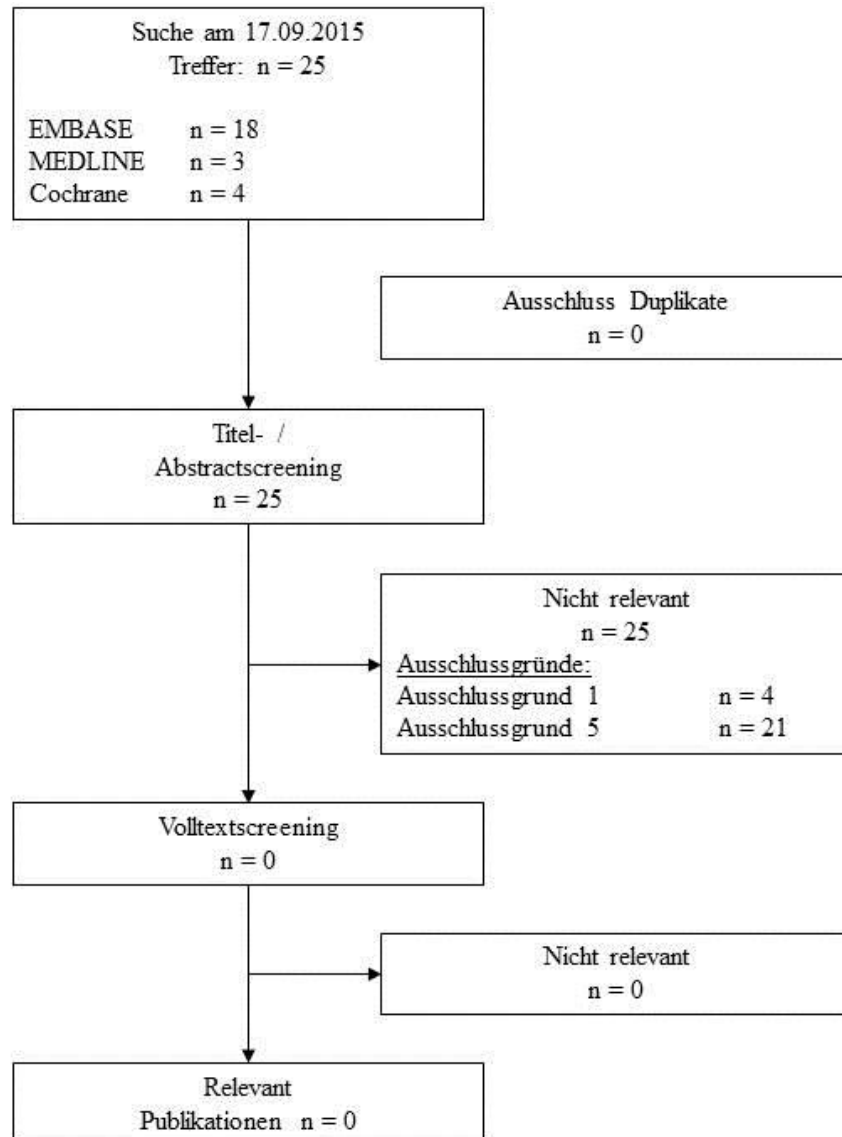


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie für die Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®) identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
SECURE (9766-CL-0104)	clinicaltrials.gov NCT00412893 [15]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-11 bilden den Studienstatus zum 15.10.2015 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): Voriconazol ^d (Studienkomparator)						
SECURE (9766-CL-0104)	ja	ja	nein	ja [16]	ja [15]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Die Benennung der zweckmäßigen Therapie ist im vorliegenden Dossier nicht erforderlich. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt im Vergleich zum Studienkomparator.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studie SECURE (9766-CL-0104) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population ^{a,b} <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SECURE (9766-CL-0104)	Phase III, Nicht-unterlegenheits-, Vergleichsstudie, multizentrisch, randomisiert (1:1), doppelblind, kontrolliert	- Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren - Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Pilzerkrankung (IFD) verursacht durch Aspergillus-Arten oder andere Fadenpilze	Isavuconazol (n = 263) Voriconazol (n = 263)	Behandlung: Maximal 84 Tage (12 Wochen) bzw. bis EOT ^c	102 Zentren weltweit in Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik 03/2007 – 03/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 ^d <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: - Gesamtansprechen^e an Tag 42, EOT und Tag 84 Sicherheit: - Unerwünschten Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Klinische Laboruntersuchung^f - Vitalzeichen^f 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)^f

^a: Kriterien für die Beurteilung der nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Pilzerkrankung, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/ klinischen Merkmale, entsprechen den Kriterien der EORTC/MSG (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group) aus 2008 [17].

^b: Erläuterungen zu den ausgewerteten Studienpopulationen und die Kriterien der Diagnosesicherheit sind in der Tabelle 4-55 und in der Tabelle 4-56 beschrieben

^c: EOT = Behandlungsende (End of Treatment) Zeitpunkt des Todes oder 7 Tage nach dem Abklingen aller klinischen Symptome und physikalischer Befunde

^d: Nach Änderung im Amendment 4 vom 5. November 2010

^e: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen wurde sowohl vom Prüfarzt als auch durch das unabhängige DRC (*Data Review Committee*) erhoben. Dabei wurden die einzelnen Komponenten: klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen bewertet. Da nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen als patientenrelevant eingestuft wird, wird nur diese im vorliegenden Dossier dargestellt. Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

^f: Es handelt sich hierbei um nicht-patientenrelevante Endpunkte, diese Ergebnisse werden daher nicht im vorliegenden Dossier dargestellt.

Analysierte Patientenpopulationen

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte, d. h. alle Endpunkte, die der Kategorie Mortalität oder Morbidität zugeordnet sind, werden die ITT- sowie die myITT-Population herangezogen. Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte (alle Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse) wurden die Safety- sowie die myITT-Population herangezogen. Die unerwünschten Ereignisse der Leber wurden separat für die BMT-Subpopulation dargestellt, da diese für das gesamte Patientenkollektiv von besonderer klinischer Bedeutung sind.

Die ausführliche Begründung für die analysierten Populationen befindet sich nachfolgend. Die Definitionen der Populationen sind der Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Tabelle 4-14: Definition der Studienpopulationen der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Studie	Bezeichnung der Population im Studienbericht	Definition im Studienbericht ^b
SECURE (9766-CL-0104)	ITT (Intention-to-treat; n=516)^a	Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit handelt es sich um Patienten mit <i>möglicher, wahrscheinlicher</i> oder <i>nachgewiesener</i> invasiver Pilzerkrankung. Bei den Datenauswertungen auf Basis dieser Population flossen auch die Protokollverletzer in die Analysen mit ein.
	myITT (mycological Intention-to-treat, n=231)	Patienten der ITT-Population mit <i>nachgewiesener</i> oder <i>wahrscheinlicher</i> invasiver Aspergillose nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committees. Der Nachweis des Erregers erfolgte basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests.
	Safety (n=516)	Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit handelt es sich um Patienten mit <i>möglicher, wahrscheinlicher</i> oder <i>nachgewiesener</i> invasiver Pilzerkrankung. Die Datenauswertungen für diese Population erfolgten entsprechend der ersten verabreichten Intervention, auch wenn diese von der durch die Randomisierung zugeteilten Intervention nicht entsprach.
	BMT^c (n= 105)	Subpopulation der ITT-Population; Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine vorherige allogene Knochenmarktransplantation oder eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen erhalten haben.
^a : Ein Patient der Isavuconazol-Gruppe erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol. Die Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population erfolgte gemäß der Randomisierung. ^b : Die ausführliche Beschreibung der Diagnosekriterien befindet sich in Tabelle 4-15 ^c : Es handelt sich um eine a priori definierte Subgruppe. Im Dossier sind die Auswertungen der Leber-assoziierten unerwünschten Ereignisse für diese Subgruppe dargestellt, da diese von besonderer klinischer Relevanz sind und somit zur Beanspruchung des Zusatznutzens herangezogen werden. Weitere Subgruppenanalysen für die BMT-Population zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede auf und sind daher hier nicht dargestellt [1].		

Tabelle 4-15: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Diagnose der invasiven Pilzerkrankung ^a	Definition
Nachgewiesen^b	Zytopathologische, histopathologische oder Nasspräparat-Untersuchung des Biopsie- oder Punktionsmaterials ODER Nachweis der Erreger-Kultur aus steriler Probe (Transbronchiale, Lungen- oder Hirnbiopsie) ODER Nachweis des Erregers aus der Blutkultur (gilt nicht für immunsupprimierte Patienten)
Wahrscheinlich	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen UND mindestens einem mykologischen Kriterium: Wirtsfaktoren: • Neutropenie (ANC < 0.5 x 10⁹/L [$< 500/\text{mm}^3$]) für ≥ 10 Tage • durchgeführte Allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation • Behandlung mit Immunsuppressiva in den letzten 90 Tagen (Cyclosporin, Tacrolimus, Monoklonale Antikörper oder Nukleosidanaloga) • Angeborene Immunschwäche Klinische Anzeichen: • Erkrankung der unteren Atemwege • Sino-nasale Infektion • Infektion des zentralen Nervensystems Mykologische Kriterien: • Zytologischer, mikroskopischer Nachweis oder Erreger-Kultur einer nichtsterilen Probe • Galactomannannachweis im Serum
Möglich^c	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen (siehe oben)
^a: Kriterien für die Beurteilung der nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Pilzerkrankung, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/ klinischen Merkmale, entsprechen den Kriterien der EORTC/MSG (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group) aus 2008 [17]. ^b: Vorhandensein von Wirtsfaktoren oder klinischen Anzeichen ist bei den Patienten, die die obengenannten Kriterien der nachgewiesenen invasiven Pilzerkrankung erfüllen, für die Diagnosestellung nicht erforderlich. ^c: Patienten mit einer <i>möglichen</i> invasiven Pilzinfektion wurden zwar in die Studie eingeschlossen, es musste jedoch innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation ein mykologischer Nachweis (siehe oben) UND ein bestätigender CT, HRCT oder MRI-Scan vorliegen.	

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Behandlungs- zeitraum	Isavuconazol	Voriconazol	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
SECURE (9766-CL-0104)			weitere nicht- medikamentöse Therapien (chirurgische Resektion) bei entsprechender Indikation sind nicht ausgeschlossen
Anfangsdosis (0 – 24 Stunden der Behandlung)	3 Infusionen jeweils 200 mg ca. alle 8 Stunden	6 mg/kg Infusion zweimal täglich (zusätzlich eine Placebo- Infusion, um die Verblindung aufrechtzuerhalten)	
Anfangsdosis (24 - 48 Stunden der Behandlung)	3 Infusionen jeweils 200 mg ca. alle 8 Stunden	4 mg/kg Infusion zweimal täglich (zusätzlich eine Placebo- Infusion, um die Verblindung aufrechtzuerhalten)	
Erhaltungsdosis ab Tag 3 bis zum Behandlungsende	Infusion 200 mg einmal täglich (zusätzlich eine Placebo- Infusion etwa nach 12 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten)	4 mg/kg Infusion zweimal täglich	
	ODER ^a 2 Hartkapseln à 100 mg einmal täglich (zusätzlich eine auf Voriconazol abgestimmte Placebo-Hartkapsel morgens und abends, um die Verblindung aufrechtzuerhalten).	ODER ^a Eine Hartkapsel à 200 mg zweimal täglich (zusätzlich eine auf Isavuconazol abgestimmte Placebo-Hartkapsel einmal täglich (morgens), um die Verblindung aufrechtzuerhalten).	
^a : Der Wechsel von intravenöser auf die orale Therapieform war ab dem 3. Therapietag erlaubt und war morgens durchzuführen. Dieser Wechsel sollte schnellstmöglich erfolgen. Der Wechsel zurück auf die intravenöse Therapie war ebenfalls jederzeit erlaubt und lag im Ermessen des Prüfarztes.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen beim Studieneinschluss– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	N	Alter (Mittel- wert, Jahre) ± SD	Geschlecht m/w (%)	Vorherige allogene Knochenmark- transplantation ^b n (%)	Unkontrollierte Malignität n (%)	Neutropenie n (%)	Diagnosesicherheit n (%)	Erkrankungsform n (%)
SECURE (9766-CL-0104), ITT								
Isavuconazol	258 ^a	51,1 ± 16,2	145/ 113 (56,2%/ 43,8%)	54 (20,9%)	173 (67,1%)	163 (63,2%)	möglich 88 (34,1) wahrscheinlich 114 (44,2%) nachgewiesen 29 (11,2%)	Disseminiert: 6 (2,6) Lunge (LRTD): 200 (86,6) Sinus: 19 (8,2) Gehirn: 4 (1,7)
Voriconazol	258	51,2 ± 15,9	163/ 95 (63,2%/ 36,8)	51 (19,8%)	187 (72,5%)	175 (67,8%)	möglich 108 (41,9%) wahrscheinlich 93 (36,0%) nachgewiesen 36 (14,0%)	Disseminiert: 9 (3,8) Lunge (LRTD): 212 (89,5) Sinus: 13 (5,5) Gehirn: 3 (1,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Population	N	Alter (Mittel- wert, Jahre) ± SD	Geschlecht m/w (%)	Vorherige allogene Knochenmark- transplantation ^b n (%)	Unkontrollierte Malignität n (%)	Neutropenie n (%)	Diagnosesicherheit n (%)	Erkrankungsform n (%)
SECURE (9766-CL-0104), myITT								
Isavuconazol	123	50,9 ± 15,7	69/ 54 (56.1%/ 43,9%)	32 (26,0%)	79 (64,2%)	78 (63,4%)	wahrscheinlich 71 (27.0%) nachgewiesen 52 (19.8%)	Disseminiert: 3 (2,4) Lunge (LRTD): 107 (87,0) Sinus: 10 (8,1) Gehirn: 2 (1,6)
Voriconazol	108	51,6 ± 15,0	71/ 37 (65.7%/ 34,3%)	22 (20.4%)	78 (72,2%)	64 (59,3%)	wahrscheinlich 68 (25.8%) nachgewiesen 40 (15.2%)	Disseminiert: 4 (3,7) Lunge (LRTD): 97 (89,8) Sinus: 7 (6,5) Gehirn: 2 (1,9)
^a : Ein Patient der Isavuconazol-Gruppe erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol. Die Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population erfolgte gemäß der Randomisierung. ^b : Erkrankung für die ITT-Population entsprechen diese Patienten der BMT-Subgruppe.								
BMT: Knochenmarktransplantation (<i>bone marrow transplant</i>) HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>hematopoietic stem cell transplantation</i>) IFD: Invasive Pilzerkrankung (<i>invasive fungal disease</i>) LRTD: Erkrankung der unteren Atemwege (lower respiratory tract disease) ZNS: Zentrales Nervensystem								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurde nur die randomisierte, kontrollierte Studie SECURE (9766-CL-0104) des pharmazeutischen Unternehmens identifiziert, die die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllt.

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104) handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie in Phase III, die zwischen Isavuconazol (Cresemba®) und Voriconazol vergleicht. In den ersten 48 Stunden wurde die Anfangsdosis von Isavuconazol (Cresemba®) als auch von Voriconazol intravenös verabreicht, danach erfolgte - sobald klinisch sinnvoll (frühestens jedoch ab dem 3. Behandlungstag) - in beiden Studienarmen die Umstellung auf die orale Therapie. Da die Anzahl der täglichen Behandlungen mit Isavuconazol (Cresemba®) und Voriconazol sich sowohl bei intravenöser als auch der oralen Gabe unterscheidet, wurden entsprechende Placebo-Infusionen bzw. Placebo-Kapseln verabreicht, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Die Patienten wurden in beiden Studienarmen bis 7 Tage nach dem Abklingen aller klinischen Symptome und physikalischen Befunde behandelt, die Therapiedauer war jedoch auf maximal 84 Tage (12 Wochen begrenzt).

Als primärer Endpunkt der Studie war nach dem 4. Amendment vom 5. November 2010 die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 definiert. Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und als Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten operationalisiert.

Als sekundärer Endpunkt wurde in der vorliegenden Studie das „Gesamtansprechen am Tag 42, EOT und Tag 84“ erhoben. Bei diesem Endpunkt handelte es sich um einen kombinierten binären Endpunkt, bestehend aus den drei Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen, welche zum einen vom Prüfarzt und zum anderen von dem unabhängigen Komitee (DRC) bewertet wurden. Der kombinierte binäre Endpunkt galt als erreicht, wenn jede der drei Einzelkomponenten als erreicht gewertet wurde. Da es sich bei den Einzelkomponenten radiologisches Ansprechen und mykologisches Ansprechen um nicht-patientenrelevante²⁴ Endpunkte handelt, wird der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen ebenfalls als nicht-patientenrelevant eingestuft und ist somit für das vorliegende Dossier nicht relevant. Bei der dritten Einzelkomponente klinisches Ansprechen handelt es sich um die Erhebung patientenrelevanter klinischer Symptome. Die Ergebnisse hierzu werden im vorliegenden Dokument präsentiert.

²⁴ Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse, wie in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 11.08.2015 erörtert, für zwei Studienpopulationen dargestellt: die ITT-Population und die myITT-Population [11]. Die detaillierte Beschreibung der Populationen ist der Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Die ITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) schließt alle randomisierten Patienten mit einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Aspergillose ein, die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten haben. Somit spiegelt die ITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) den medizinischen Behandlungsalltag wider, da auch dort Patienten mit invasiven Pilzinfektionen therapiert werden, ohne dass eine mit einer sehr hohen Sicherheit gestellte Diagnose und Nachweis der Infektion verursachenden Erregers vor Therapiebeginn vorliegt. Demzufolge weist die ITT-Analyse der Studie SECURE (9766-CL-0104) eine hohe externe Validität auf. Die Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse) der Studie SECURE (9766-CL-0104) erfolgt im Dossier zur frühen Nutzenbewertung primär auf Basis der ITT-Population, da dies die präspezifizierte Zielpopulation für den primären Endpunkt war.

Die Safety-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Therapie erhalten haben. Die primäre Auswertung der unerwünschten Ereignisse wird im Dossier zur frühen Nutzenbewertung auf Basis der Safety-Population dargestellt.

Die in der Studie SECURE (9766-CL-0104) ebenfalls präspezifizierte myITT-Population schließt alle Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Aspergillose ein. Die Studienpopulation myITT liegt somit im Anwendungsgebiet A im Sinne der frühen Nutzenbewertung. Das entspricht sowohl der Interpretation des G-BA aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch als auch den Vorgaben der EMA zur klinischen Bewertung von Antimykotika [11, 13]. Ergänzend werden im Dossier zur frühen Nutzenbewertung alle patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse) auch für die myITT-Population dargestellt.

In der ITT-Population war in den beiden Studienarmen die gleiche Anzahl (n=258) an Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten war in den beiden Studienarmen nahezu gleich und betrug 51,1 bzw. 51,2 Jahre. Auch der Anteil der Patienten mit allogener Knochenmarktransplantation, unkontrollierter Malignität oder Neutropenie beim Einschluss in die Studie war in den beiden Studienarmen vergleichbar. Sowohl in der Isavuconazol-Gruppe als auch in der Voriconazol-Gruppe überwog der Anteil der männlichen Patienten (1,3:1 in der Isavuconazol-Gruppe und 1,7:1 in der Voriconazol-Gruppe).

Die myITT-Population schloss die Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose ein und wurde durch entsprechende diagnostische Tests definiert. So ergaben sich leicht unterschiedliche Patientenzahlen in den beiden Studienarmen. Es wurden 123 Patienten mit Isavuconazol (Cresemba®) und 108 Patienten mit Voriconazol behandelt. Das mittlere Alter der Patienten der myITT-Population war in den beiden Studienarmen

nahezu gleich (50,9 bzw. 51,6 Jahre). Der Anteil der Patienten mit allogener Knochenmarktransplantation, unkontrollierter Malignität oder Neutropenie beim Einschluss in die Studie war in den beiden Studienarmen vergleichbar. Sowohl in der Isavuconazol-Gruppe als auch in der Voriconazol-Gruppe der myITT-Population überwog der Anteil der männlichen Patienten (1,3:1 in der Isavuconazol-Gruppe und 1,9:1 in der Voriconazol-Gruppe).

Die Studie wurde in 102 Zentren weltweit in Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik durchgeführt. Von den insgesamt 516 behandelten Patienten waren 402 Patienten (74,0%) vom kaukasischen Typ. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SECURE (9766-CL-0104)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie. Die Zuteilung der Patienten auf den Behandlungsarm erfolgte automatisiert durch ein Telefon- oder Computersystem (IVRS oder IWRS). Da die Studien doppelblind durchgeführt worden sind, ist diesbezüglich keine Verzerrung des Studienergebnisses zu erwarten. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht, durchgeführte allogene Knochenmarktransplantation, Neutropenie oder unkontrollierte Malignität bei Einschluss vergleichbar. Die statistischen Analysen wurden wie im Statistical Analysis Plan beschrieben durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Studienbericht dargestellt [14, 16]. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sodass kein Hinweis

auf die potentiell verzerrenden Faktoren vorlag. Damit ist das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Morbidität ^a	Unerwünschte Ereignisse					
	Gesamtmortalität		Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt Klinisches Ansprechen/ DRC	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
SECURE (9766-CL-0104)	ja	nein	ja ja	ja ja ja ja ja ja					

^a: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen wurde sowohl vom Prüfarzt als auch durch das unabhängige DRC (*Data Review Committee*) erhoben. Dabei wurden die einzelnen Komponenten: klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen bewertet. Da nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen als patientenrelevant eingestuft wird, wird nur dieses im vorliegenden Dossier dargestellt. Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität - RCT

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und als Anteil der während der Studie verstorbenen Patienten bis einschließlich Tag 42 und Tag 84 operationalisiert (=Anzahl der verstorbenen Patienten dividiert durch die Gesamtanzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe). Es wurden alle Ereignisse analysiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und bis einschließlich Tag 42 bzw. 84 aufgetreten sind. Patienten, deren Status am Tag 42 bzw. 84 unbekannt war, flossen als verstorben in die Analyse ein. Darüber hinaus wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden die nicht verstorbenen Patienten am letzten Untersuchungstag zensiert. Die Analyse erfolgte primär für die ITT-Population. Ferner wurde die Analyse auch für die myITT-Population durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SECURE (9766-CL-0104)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtmortalität wird für die Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung entsprechend verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts Gesamtmortalität liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential

beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig einzustufen ist.

Zusätzlich wurden für die myITT-Population Analysen durchgeführt, die allerdings keinen Einfluss auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte haben und somit das Verzerrungspotential auf Endpunktebene auch für diese Population als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl verstorbener Patienten n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Tag 42					
ITT	Isavuconazol (n=258)	48 (18,6)	0,923 [0,649; 1,313]	0,905 [0,585; 1,402]	-0,016 [-0,084; 0,053]
	Voriconazol (n=258)	52 (20,2)	0,656	0,656	0,656
myITT	Isavuconazol (n=123)	23 (18,7)	0,841 [0,505; 1,402]	0,805 [0,424; 1,529]	-0,035 [-0,140; 0,069]
	Voriconazol (n =108)	24 (22,2)	0,507	0,507	0,508
Tag 84					
ITT	Isavuconazol (n=258)	75 (29,1)	0,938 [0,720; 1,220]	0,912 [0,626; 1,329]	-0,019 [-0,098; 0,060]
	Voriconazol (n=258)	80 (31)	0,631	0,631	0,631
myITT	Isavuconazol (n=123)	35 (28,5)	0,788 [0,541; 1,148]	0,704 [0,404; 1,225]	-0,077 [-0,197; 0,044]
	Voriconazol (n =108)	39 (36,1)	0,214	0,214	0,214
RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio; RD=Risikodifferenz					

Bis einschließlich Tag 42 sind 48 von 258 (18,6%) Patienten der ITT-Population unter Isavuconazol verstorben. Im Voriconazol-Arm betrug die Anzahl der verstorbenen Patienten

52 von 258 (20,2%). Bis einschließlich Tag 84 sind 75 bzw. 80 von 258 (entsprechend 29,1 und 31,0 %) Patienten der ITT- Population unter Isavuconazol bzw. Voriconazol verstorben.

In der myITT-Population sind bis einschließlich Tag 42 23 von 123 (18,7%) Patienten unter Isavuconazol-Behandlung und 24 von 108 (22,2%) Patienten unter Voriconazol-Behandlung verstorben. Bis einschließlich Tag 84 sind 35 von 123 (28,5%) im Isavuconazol-Arm und 39 von 108 (36,1%) im Voriconazol-Arm verstorben.

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es liegt lediglich ein numerischer Vorteil zugunsten von Isavuconazol vor. Im konfirmatorischen Design der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol hinsichtlich der Gesamtmortalität gezeigt.

Die Wirksamkeit von Isavuconazol in der Studie SECURE (9766-CL-0104) hinsichtlich des primären Endpunkts Gesamtmortalität ist mit der Wirksamkeit des Studienkomparators Voriconazol vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt - RCT

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	Klinisches Ansprechen wurde am Tag 42, Tag 84 und zum Behandlungsende (EOT) durch den Prüfarzt bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, operationalisiert. Es handelt sich hierbei um einen binären Endpunkt, der als erreicht gezählt wird, wenn - alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [2]. ODER - einige klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen. Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn - klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen und/ oder sich verschlechtern. Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als "Endpunkt nicht erreicht" ein. Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen wurden als "nicht zutreffend" bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SECURE 9766-CL-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt wird für die Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung durch den Prüfarzt entsprechend verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts Klinisches Ansprechen durch den Prüfarzt liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig einzustufen ist.

Zusätzlich wurden für die myITT-Population Analysen durchgeführt, die allerdings keinen Einfluss auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte haben und somit das Verzerrungspotential auf Endpunktebene auch für diese Population als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Tag 42					
ITT	Isavuconazol (n=244)	164 (67,2)	0,989 [0,874; 1,120]	0,967 [0,659; 1,418]	-0,007 [-0,091; 0,077]
	Voriconazol (n=234)	159 (67,9)	0,864	0,864	0,864
myITT	Isavuconazol (n=117)	78 (66,7)	1,052 [0,865; 1,280]	1,156 [0,662; 2,021]	0,033 [-0,094; 0,160]
	Voriconazol (n =101)	64 (63,4)	0,612	0,610	0,610
Tag 84					
ITT	Isavuconazol (n=249)	105 (42,2)	0,927 [0,759; 1,132]	0,874 [0,612; 1,247]	-0,033 [-0,121; 0,054]
	Voriconazol (n=244)	111 (45,5)	0,457	0,457	0,457
myITT	Isavuconazol (n=120)	51 (42,5)	0,912 [0,680; 1,223]	0,847 [0,499; 1,439]	-0,041 [-0,172; 0,090]
	Voriconazol	48	0,538	0,539	0,539

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
	(n =103)	(46,6)			
Behandlungsende/ EOT					
ITT	Isavuconazol (n=244)	165 (67,6)	0,963 [0,854; 1,086]	0,886 [0,601; 1,305]	-0,026 [-0,109; 0,057]
	Voriconazol (n=235)	165 (70,2)	0,540	0,541	0,540
myITT	Isavuconazol (n=117)	74 (63,2)	0,949 [0,781; 1,153]	0,860 [0,493; 1,503]	-0,034 [-0,161; 0,092]
	Voriconazol (n =102)	68 (66,7)	0,596	0,597	0,596
RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio; RD=Risikodifferenz					

Der Anteil an Patienten aus der ITT-Population, die den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt erreicht haben, ist unter Isavuconazol-Behandlung und Voriconazol-Behandlung in der Studie SECURE (9766-CL-0104) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Tag 42, Tag 84, Behandlungsende) in beiden Gruppen sehr ähnlich.

Bis Tag 42 erreichen 67,2% der Patienten unter Isavuconazol bzw. 67,9% unter Voriconazol den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC. Am Tag 84 weisen 42,2% im Isavuconazol-Arm bzw. 45,5% im Voriconazol-Arm das klinische Ansprechen auf. Zum Behandlungsende wiesen 67,6% der ITT-Patienten aus dem Isavuconazol-Arm und 70,2% der Patienten aus dem Voriconazol-Arm das klinische Ansprechen auf.

Ähnlich verhält es sich in der myITT-Population.

Insgesamt lässt sich sagen, dass Isavuconazol hinsichtlich des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt eine vergleichbare Wirksamkeit wie der Studienkomparator Voriconazol aufweist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.1.3.1.2.2 Klinisches Ansprechen/ DRC – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC - RCT

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	Klinisches Ansprechen wurde am Tag 42, Tag 84 und am Tag des Behandlungsende (EOT) durch das Data Review Committee bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, operationalisiert. Es handelt sich hierbei um einen binären Endpunkt, der als erreicht gezählt wird, wenn - alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [2]. ODER - einige klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen. Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn - klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen und/ oder sich verschlechtern. Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als "Endpunkt nicht erreicht ein". Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen von diese nach Einschluss nicht entwickelten, wurden als "nicht zutreffend" bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SECURE 9766-CL-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Klinisches Ansprechen/ DRC wird für die Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung entsprechend verblindet. Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts Klinisches Ansprechen/ DRC liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig einzustufen ist.

Zusätzlich wurden für die myITT-Population Analysen durchgeführt, die allerdings keinen Einfluss auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte haben und somit das Verzerrungspotential auf Endpunktebene auch für diese Population als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Tag 42					
ITT	Isavuconazol (n=222)	142 (64,0)	1,103 [0,950; 1,281]	1,286 [0,876; 1,887]	0,060 [-0,031; 0,151]
	Voriconazol (n=219)	127 (58,0)	0,200	0,199	0,198
myITT	Isavuconazol (n=119)	77 (64,7)	1,071 [0,872; 1,317]	1,202 [0,695; 2,080]	0,043 [-0,085; 0,171]
	Voriconazol (n =101)	61 (60,4)	0,513	0,510	0,510
Tag 84					
ITT	Isavuconazol (n=225)	105 (46,7)	1,039 [0,850; 1,269]	1,072 [0,741, 1,553]	0,017 [-0,075; 0,109]
	Voriconazol (n=227)	102 (44,9)	0,712	0,712	0,712
myITT	Isavuconazol (n=121)	58 (47,9)	0,997 [0,759; 1,310]	0,994 [0,588; 1,680]	-0,001 [-0,132; 0,130]
	Voriconazol (n =104)	50 (48,1)	0,983	0,983	0,983

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Behandlungsende / EOT					
ITT	Isavuconazol (n=217)	147 (67,7)	1,018 [0,893; 1,162]	1,057 [0,709; 1,577]	0,012 [-0,076; 0,101]
	Voriconazol (n=218)	145 (66,5)	0,785	0,785	0,785
myITT	Isavuconazol (n=117)	74 (63,2)	0,998 [0,815; 1,222]	0,995 [0,573; 1,728]	-0,001 [-0,129; 0,127]
	Voriconazol (n =101)	64 (63,4)	0,986	0,986	0,986
RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio; RD=Risikodifferenz					

Der Anteil an Patienten aus der ITT-Population, die den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC erreicht haben, ist unter Isavuconazol- und Voriconazol-Behandlung in der Studie SECURE (9766-CL-0104) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Tag 42, Tag 84, Behandlungsende) in beiden Gruppen ähnlich.

Bis Tag 42 erreichten 64% der Patienten unter Isavuconazol bzw. 58% der Patienten unter Voriconazol den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC. Am Tag 84 weisen 46,7% im Isavuconazol-Arm und 44,9% im Voriconazol-Arm das klinische Ansprechen auf. Zum Behandlungsende weisen 67,7% der ITT-Patienten aus dem Isavuconazol-Arm und 66,5% der Patienten aus dem Voriconazol-Arm das klinische Ansprechen auf.

Ähnlich verhält es sich in der myITT-Population.

Insgesamt lässt sich sagen, dass Isavuconazol hinsichtlich des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC eine vergleichbare Wirksamkeit wie der Studienkomparator Voriconazol aufweist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse²⁵ - RCT

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	<u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Als unerwünschtes Ereignis wurde jede Verschlechterung des Zustandes des Patienten im Vergleich zum Studienbeginn gezählt, welche nach der Einwilligung der Studienteilnahme auftrat, unabhängig davon, ob diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand oder nicht. Auch die Verschlechterung der Grunderkrankung wurde als unerwünschtes Ereignis gezählt. Die nicht ausreichende Wirksamkeit der Studienmedikation oder kein klinisches Ansprechen zählen nicht zu den unerwünschten Ereignissen. Unerwünschte Ereignisse wurden als Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis operationalisiert. Zusätzlich wurde die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse aufgelistet nach Systemorganklassen dargestellt. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden unerwünschte Ereignisse gezählt, die zum Beispiel: - zum Tod führe - lebensbedrohend sind - zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung/ Unfähigkeit führen - zu einer kongenitalen Abnormalität führen oder in einem Geburtsdefekt resultieren - einer Krankenhauseinweisung bedürfen zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen <u>Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades:</u> Die Zuordnung der Schweregrade erfolgte nach Beurteilung des Prüfarztes. - leicht: Unwohlsein, aber keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität - moderat: Unwohlsein, welches zur Reduktion der täglichen Aktivitäten führt - schwer: Arbeitsunfähigkeit <u>Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen</u> Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation erfolgte für jedes unerwünschte Ereignis und wurde vom Prüfarzt durchgeführt. Dabei galten folgende Definitionen: - <u>Kein kausaler Zusammenhang:</u> Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und für welches der kausale Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich ist, sodass andere Medikationen, Chemikalien oder die Grunderkrankung eine plausible Erklärung für sein Auftreten liefern. - <u>Möglicher kausaler Zusammenhang:</u> Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht, welches aber ebenfalls durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien erklärt werden kann. - <u>Wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang:</u> Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und wahrscheinlich nicht durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder

²⁵ Im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien der Ereignisse erhoben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades; unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Chemikalien hervorgerufen wurde sowie ein klinisch plausibles Ansprechen auf die wiederholte Gabe der Studienmedikation bzw. dessen Absetzen zeigte.
Unerwünschte Ereignisse, dessen kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt nicht sicher ausgeschlossen werden konnte („möglich“, „wahrscheinlich“ oder „keine Angabe“) sind im vorliegenden Dossier dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ist ein unerwünschtes Ereignis definiert, welches aufgrund der bestehenden oder in Bezugnahme auf den Wirkmechanismus ein besonderes Risiko darstellen könnte. In diesem Fall handelt es sich um mögliche Nebenwirkungen von Azol-Antimykotika.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden a priori als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: (mehrere preferred terms zu Oberbegriffen zusammengefasst)

- Psychiatrische Erkrankungen (abnorme Träume, Aggression, Agitation, veränderter Bewusstseinszustand, Angst, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Delirium, Depression, Orientierungslosigkeit, Dysarthrie, Dysphorie, Halluzination, visuelle Halluzination, Schlafstörungen, Lethargie, Stimmungsänderungen, Nervosität, Panikattacken, Paranoia, Schläfrigkeit, Stress)
- Augentoxizität (veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppeltsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung)
- Torsade de Pointes (Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Elektrokardiogramm QT verlängert, Bewusstlosigkeit, plötzlicher Herztod, Synkope, ventrikuläre Tachykardie)
- Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle (Infektionen NEC, Reaktionen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßinfektionen)
- Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen
- Akute Pankreatitis (anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Schock, toxischer Hautausschlag)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse²⁶ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SECURE (9766-CL-0104)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird für die Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung entsprechend verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie SECURE (9766-CL-0104) als niedrig einzustufen ist.

Zusätzlich wurden für die myITT-Population Analysen durchgeführt, die allerdings keinen Einfluss auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte haben und somit das Verzerrungspotential auf Endpunktebene auch für diese Population als niedrig eingestuft wird

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- -tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
------------------	------------------------------------	---	---------------------------	--------------------------	--------------------------	---	----------------------------------

²⁶ Im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien der Ereignisse erhoben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades; unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Popula- -tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95 % KI] p-Wert
Safety	Isavuconazol (n=257)	247 (96,1)	0,976 [0,948; 1,005]	0,387 [0,12, 1,252]	-0,023 [-0,051, 0,005]	2829	0,805 [0,688; 0,941]
	Voriconazol (n=259)	255 (98,5)	0,102	0,113	0,101	3463	0,006
myITT	Isavuconazol (n=123)	118 (95,9)	0,977 [0,935; 1,022]	0,445 [0,085; 2,343]	-0,022 [-0,065; 0,021]	1402	0,713 [0,568; 0,895]
	Voriconazol (n=108)	106 (98,1)	0,317	0,340	0,315	1664	0,004
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)							

Deutliche Unterschiede sind bei der Gesamtzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zwischen den jeweiligen Studienarmen festzustellen. Es sind insgesamt 3463 unerwünschte Ereignisse unter Voriconazol und 2829 unter Isavuconazol aufgetreten. Im vorliegenden Dossier wurde zusätzlich das sogenannte Rate Ratio²⁷ dargestellt, welches unter Einbezug der Patientenzahlen und der Behandlungstage in beiden Studienarmen berechnet wurde. Da die Anzahl der Patienten in den beiden Studienarmen nahezu gleich war sowie die mittlere Behandlungsdauer mit Voriconazol ($46,5 \pm 32,08$ Tage²⁸) und Isavuconazol ($46,9 \pm 32,34$ Tage), ist das zugunsten von Isavuconazol signifikant geringere Rate Ratio lediglich auf die deutlich kleinere Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse unter Isavuconazol zurückzuführen (Rate Ratio=0,805; p=0,006).

Die unerwünschten Ereignisse traten bei 96,1% der Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 98,5% der Patienten im Voriconazol-Arm auf. In der myITT-Population traten die unerwünschten Ereignisse bei 95,9% aller Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 98,1% der Patienten im Voriconazol-Arm auf. Die prozentualen Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen, es liegen jedoch numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol vor.

In der myITT-Population sind insgesamt 1402 unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung und 1664 unerwünschte Ereignisse unter Voriconazol-Behandlung aufgetreten. Bezieht man die Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Studienarm und die jeweilige Anzahl der Behandlungstage (Mittlere Behandlungsdauer mit Isavuconazol: $50,1 \pm 33,1$ Tage; mittlere Behandlungsdauer mit Voriconazol: $48,7 \pm 32,24$ Tage) mit ein, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Isavuconazol. Auch dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (Rate Ratio²⁴=0,713; p=0,004).

²⁷ Die genauen Angaben zur statistischen Analyse befinden sich im Abschnitt 4.2.5.2.

²⁸ Dargestellt ist der Mittelwert aller Patienten $\pm$ Standardabweichung.

In der nachfolgenden Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums aufgetreten sind, nach Organklassen (*System Organ Class*, SOC) aufgeschlüsselt dargestellt. Diese sind absteigend nach der Anzahl der Patienten der Safety-Population mit einem entsprechenden Ereignis in dem Isavuconazol-Arm sortiert.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Safety	Isavuconazol (n=257)	174 (67,7)	0,974 [0,867; 1,095]	0,920 [0,634; 1,335]	-0,018 [-0,098; 0,062]	487	0,776 [0,628; 0,959]
	Voriconazol (n=259)	180 (69,5)	0,661	0,661	0,661	618	0,019
myITT	Isavuconazol (n=123)	82 (66,7)	0,889 [0,753; 1,049]	0,667 [0,375; 1,184]	-0,083 [-0,200; 0,033]	241	0,734 [0,534; 1,009]
	Voriconazol (n=108)	81 (75,0)	0,164	0,167	0,161	278	0,057
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	152 (59,1)	0,970 [0,842; 1,116]	0,925 [0,651; 1,316]	-0,019 [-0,103; 0,066]	309	0,875 [0,690; 1,109]
	Voriconazol (n=259)	158 (61,0)	0,666	0,666	0,666	348	0,269
myITT	Isavuconazol (n=123)	80 (65,0)	0,949 [0,791; 1,139]	0,855 [0,493; 1,481]	-0,035 [-0,159; 0,087]	163	0,758 [0,542; 1,060]
	Voriconazol (n=108)	74 (68,5)	0,575	0,576	0,575	182	0,106
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Safety	Isavuconazol (n=257)	148 (57,6)	1,036 [0,890; 1,205]	1,084 [0,765; 1,536]	0,020 [-0,066; 0,105]	319	0,847 [0,668; 1,074]
	Voriconazol (n=259)	144 (55,6)	0,649	0,649	0,648	371	0,170
myITT	Isavuconazol (n=123)	72 (58,5)	0,916 [0,746; 1,125]	0,798 [0,469; 1,358]	-0,054 [-0,179; 0,072]	158	0,700 [0,504; 0,973]
	Voriconazol (n=108)	69 (63,9)	0,404	0,406	0,404	191	0,034
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums							
Safety	Isavuconazol (n=257)	143 (55,6)	0,980 [0,842; 1,142]	0,956 [0,675; 1,353]	-0,011 [-0,097; 0,074]	281	0,846 [0,663; 1,081]
	Voriconazol (n=259)	147 (56,8)	0,799	0,799	0,799	327	0,182

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
myITT	Isavuconazol (n=123)	67 (54,5)	0,817 [0,663; 1,007]	0,598 [0,350; 1,021]	-0,122 [-0,247; 0,003]	135	0,602 [0,427; 0,847]
	Voriconazol (n=108)	72 (66,7)	0,059	0,060	0,056	190	0,004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	108 (42,0)	0,900 [0,741; 1,092]	0,827 [0,584; 1,170]	-0,047 [-0,133; 0,039]	219	0,729 [0,538; 0,988]
	Voriconazol (n=259)	121 (46,7)	0,284	0,283	0,283	296	0,041
myITT	Isavuconazol (n=123)	60 (48,8)	0,893 [0,696; 1,146]	0,791 [0,471; 1,328]	-0,058 [-0,187; 0,070]	117	0,643 [0,433; 0,957]
	Voriconazol (n=108)	59 (54,6)	0,374	0,375	0,374	154	0,029
Erkrankungen des Nervensystems							
Safety	Isavuconazol (n=257)	95 (37,0)	1,076 [0,853; 1,357]	1,120 [0,781; 1,606]	0,026 [-0,057; 0,109]	159	1,095 [0,807; 1,486]
	Voriconazol (n=259)	89 (34,4)	0,537	0,537	0,537	143	0,559
myITT	Isavuconazol (n=123)	46 (37,4)	1,010 [0,722; 1,413]	1,016 [0,595; 1,734]	0,004 [-0,121; 0,129]	74	0,847 [0,558; 1,285]
	Voriconazol (n=108)	40 (37,0)	0,955	0,955	0,955	74	0,434
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Safety	Isavuconazol (n=257)	86 (33,5)	0,788 [0,630; 0,985]	0,681 [0,476; 0,974]	-0,090 [-0,173; -0,007]	129	0,794 [0,608; 1,038]
	Voriconazol (n=259)	110 (42,5)	0,036	0,035	0,034	160	0,092
myITT	Isavuconazol (n=123)	43 (35,0)	0,821 [0,593; 1,137]	0,724 [0,426; 1,233]	-0,076 [-0,202; 0,049]	68	0,859 [0,581; 1,271]
	Voriconazol (n=108)	46 (42,6)	0,235	0,235	0,234	67	0,448
Untersuchungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	85 (33,1)	0,892 [0,705; 1,129]	0,839 [0,584; 1,205]	-0,040 [-0,122; 0,042]	169	0,774 [0,553; 1,083]
	Voriconazol (n=259)	96 (37,1)	0,343	0,342	0,342	215	0,135
myITT	Isavuconazol (n=123)	35 (28,5)	0,750 [0,518;	0,650 [0,374;	-0,095 [-0,216;	85	0,758 [0,444;

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
	Voriconazol (n=108)	41 (38,0)	1,085] 0,126	1,129] 0,126	0,026] 0,125	95	1,291] 0,308
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Safety	Isavuconazol (n=257)	77 (30,0)	0,946 [0,731;	0,923 [0,635;	-0,017 [-0,097;	142	0,809 [0,55;
	Voriconazol (n=259)	82 (31,7)	1,226] 0,676	1,342] 0,676	0,063] 0,676	173	1,186] 0,280
myITT	Isavuconazol (n=123)	40 (32,5)	0,976 [0,675;	0,964 [0,556;	-0,008 [-0,130;	67	1,135 [0,703;
	Voriconazol (n=108)	36 (33,3)	1,411] 0,896	1,670] 0,896	0,113] 0,896	50	1,832] 0,605
Psychiatrische Erkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	70 (27,2)	0,820 [0,630;	0,753 [0,516;	-0,060 [-0,139;	114	0,791 [0,561;
	Voriconazol (n=259)	86 (33,2)	1,068] 0,142	1,098] 0,141	0,019] 0,139	142	1,114] 0,180
myITT	Isavuconazol (n=123)	38 (30,9)	0,776 [0,546;	0,676 [0,393;	-0,089 [-0,212;	64	0,763 [0,478;
	Voriconazol (n=108)	43 (39,8)	1,103] 0,157	1,163] 0,157	0,034] 0,156	71	1,219] 0,258
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	69 (26,8)	0,903 [0,686;	0,868 [0,591;	-0,029 [-0,106;	102	0,866 [0,621;
	Voriconazol (n=259)	77 (29,7)	1,189] 0,468	1,273] 0,468	0,049] 0,467	116	1,209] 0,398
myITT	Isavuconazol (n=123)	27 (22,0)	0,765 [0,489;	0,699 [0,385;	-0,068 [-0,180;	47	0,829 [0,475;
	Voriconazol (n=108)	31 (28,7)	1,195] 0,239	1,269] 0,239	0,045] 0,239	48	1,447] 0,510
Gefäßerkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	67 (26,1)	0,877 [0,664;	0,833 [0,567;	-0,037 [-0,114;	90	0,813 [0,573;
	Voriconazol (n=259)	77 (29,7)	1,158] 0,355	1,225] 0,354	0,041] 0,354	109	1,154] 0,247
myITT	Isavuconazol (n=123)	29 (23,6)	0,670 [0,445;	0,568 [0,320;	-0,116 [-0,233;	39	0,600 [0,362;
	Voriconazol (n=108)	38 (35,2)	1,008] 0,055	1,009] 0,054	0,001] 0,052	55	0,995] 0,048
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
Safety	Isavuconazol (n=257)	55 (21,4)	0,956 [0,690; 1,324]	0,944 [0,622; 1,432]	-0,010 [-0,081; 0,061]	64	0,927 [0,643; 1,337]
	Voriconazol (n=259)	58 (22,4)	0,785	0,785	0,785	68	0,685
myITT	Isavuconazol (n=123)	24 (19,5)	0,680 [0,427; 1,083]	0,602 [0,327; 1,109]	-0,092 [-0,202; 0,018]	29	0,630 [0,375; 1,058]
	Voriconazol (n=108)	31 (28,7)	0,105	0,103	0,103	39	0,081
Herzerkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	43 (16,7)	0,760 [0,532; 1,086]	0,712 [0,459; 1,106]	-0,053 [-0,121; 0,015]	58	0,752 [0,497; 1,137]
	Voriconazol (n=259)	57 (22,0)	0,132	0,131	0,128	76	0,176
myITT	Isavuconazol (n=123)	20 (16,3)	0,606 [0,364; 1,006]	0,529 [0,279; 1,004]	-0,106 [-0,212; 0,000]	25	0,492 [0,273; 0,888]
	Voriconazol (n=108)	29 (26,9)	0,053	0,051	0,050	43	0,019
Augenerkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	39 (15,2)	0,570 [0,400; 0,811]	0,493 [0,318; 0,764]	-0,115 [-0,184; -0,045]	47	0,532 [0,361; 0,784]
	Voriconazol (n=259)	69 (26,6)	0,002	0,002	0,001	87	0,001
myITT	Isavuconazol (n=123)	19 (15,4)	0,538 [0,323; 0,895]	0,454 [0,239; 0,863]	-0,133 [-0,239; -0,026]	21	0,468 [0,271; 0,809]
	Voriconazol (n=108)	31 (28,7)	0,017	0,016	0,015	38	0,007
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	33 (12,8)	0,853 [0,555; 1,311]	0,831 [0,504; 1,369]	-0,022 [-0,082; 0,038]	42	0,827 [0,514; 1,331]
	Voriconazol (n=259)	39 (15,1)	0,468	0,468	0,467	50	0,435
myITT	Isavuconazol (n=123)	18 (14,6)	0,878 [0,482; 1,600]	0,857 [0,421; 1,746]	-0,020 [-0,114; 0,074]	22	0,887 [0,462; 1,704]
	Voriconazol (n=108)	18 (16,7)	0,671	0,671	0,672	21	0,719
Erkrankung der Leber und Gallenblase							
Safety	Isavuconazol (n=257)	23 (8,9)	0,552 [0,342; 0,890]	0,508 [0,296; 0,872]	-0,073 [-0,130; -0,016]	23	0,371 [0,223; 0,619]
	Voriconazol (n=259)	42 (16,2)	0,015	0,014	0,012	61	<0,001

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
myITT	Isavuconazol (n=123)	13 (10,6)	0,761 [0,379; 1,527]	0,733 [0,332; 1,618]	-0,033 [-0,118; 0,052]	13	0,479 [0,224; 1,022]
	Voriconazol (n=108)	15 (13,9)	0,442	0,442	0,443	23	0,057
Erkrankung des Immunsystems							
Safety	Isavuconazol (n=257)	20 (7,8)	0,806 [0,460; 1,414]	0,790 [0,427; 1,461]	-0,019 [-0,067; 0,030]	23	0,781 [0,434; 1,405]
	Voriconazol (n=259)	25 (9,7)	0,453	0,452	0,451	29	0,410
myITT	Isavuconazol (n=123)	7 (5,7)	0,615 [0,242; 1,559]	0,591 [0,217; 1,612]	-0,036 [-0,104; 0,033]	9	0,635 [0,239; 1,684]
	Voriconazol (n=108)	10 (9,3)	0,305	0,304	0,306	12	0,362
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Safety	Isavuconazol (n=257)	19 (7,4)	0,618 [0,358; 1,065]	0,587 [0,322; 1,069]	-0,046 [-0,097; 0,005]	20	0,597 [0,337; 1,057]
	Voriconazol (n=259)	31 (12,0)	0,083	0,082	0,078	33	0,077
myITT	Isavuconazol (n=123)	12 (9,8)	1,054 [0,474; 2,341]	1,059 [0,439; 2,560]	0,005 [-0,071; 0,081]	12	0,924 [0,399; 2,138]
	Voriconazol (n=108)	10 (9,3)	0,898	0,898	0,898	11	0,853
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Safety	Isavuconazol (n=257)	14 (5,4)	1,085 [0,520; 2,263]	1,090 [0,502; 2,367]	0,004 [-0,034; 0,043]	16	0,927 [0,419; 2,051]
	Voriconazol (n=259)	13 (5,0)	0,827	0,827	0,827	17	0,852
myITT	Isavuconazol (n=123)	6 (4,9)	0,659 [0,236; 1,838]	0,641 [0,215; 1,910]	-0,025 [-0,088; 0,037]	8	0,616 [0,199; 1,902]
	Voriconazol (n=108)	8 (7,4)	0,425	0,425	0,427	11	0,399
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Safety	Isavuconazol (n=257)	8 (3,1)	0,620 [0,261; 1,471]	0,608 [0,248; 1,493]	-0,019 [-0,053; 0,015]	8	0,438 [0,177; 1,086]
	Voriconazol (n=259)	13 (5,0)	0,278	0,278	0,272	18	0,075
myITT	Isavuconazol (n=123)	3 (2,4)	0,376 [0,100; 1,419]	0,361 [0,091; 1,431]	-0,040 [-0,094; 0,013]	3	0,254 [0,065; 0,990]
	Voriconazol (n=108)	7 (6,5)	0,149	0,147	0,141	10	0,048

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95 % KI] p-Wert
Endokrine Erkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	5 (1,9)	1,680 [0,406;	1,693 [0,400;	0,008 [-0,013;	5	1,642 [0,394;
	Voriconazol (n=259)	3 (1,2)	6,955 0,474	7,160 0,474	0,029 0,469	3	6,839 0,496
myITT	Isavuconazol (n=123)	2 (1,6)	1,756 [0,161;	1,769 [0,158;	0,007 [-0,022;	2	1,693 [0,154;
	Voriconazol (n=108)	1 (0,9)	19,098 0,644	19,78 0,643	0,036 0,633	1	18,658 0,667
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	3 (1,2)	1,512 [0,255;	1,518 [0,252;	0,004 [-0,013;	3	1,478 [0,250;
	Voriconazol (n=259)	2 (0,8)	8,972 0,649	9,157 0,649	0,021 0,647	2	8,745 0,667
myITT	Isavuconazol (n=123)	0 (0)	-	-	-	-	-
	Voriconazol (n=108)	0 (0)	-	-	-	-	-
Soziale Umstände							
Safety	Isavuconazol (n=257)	0 (0)	0,336 [0,014;	0,335 [0,014;	-0,004 [-0,014;	0	-
	Voriconazol (n=259)	1 (0,4)	8,208 0,504	8,253 0,503	0,007 0,481	1	-
myITT	Isavuconazol (n=123)	0 (0)	-	-	-	-	-
	Voriconazol (n=108)	0 (0)	-	-	-	-	-
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)							

Safety-Population

Insgesamt sind in der Studie SECURE (9766-CL-0104) in der Safety-Population unerwünschte Ereignisse in fast allen Systemorganklassen aufgetreten (mit Ausnahme der Systemorganklassen „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ und „Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen“, die in der Tabelle 4-32 nicht dargestellt sind).

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der Safety-Population in 19 der 24 Systemorganklassen unter Isavuconazol-Behandlung geringer als unter der Voriconazol-Behandlung.

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (RR=0,788, p=0,036), „Augenerkrankungen“ (RR=0,570, p=0,002) und „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ (RR=0,552, p=0,015) war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis signifikant geringer zugunsten von Isavuconazol.

In den Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ waren die Ergebnisse zwar nicht signifikant unterschiedlich, dennoch ergaben sich deutliche numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol (absolute Risikodifferenz >5%).

myITT-Population:

Die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse sind für die myITT-Population vergleichbar mit den Ergebnissen der Safety-Population. Aufgrund der geringeren Patientenzahlen in dieser Subpopulation ergeben sich teilweise breitere Konfidenzintervalle.

Insgesamt sind unerwünschte Ereignisse in fast allen Systemorganklassen aufgetreten (mit Ausnahme der Systemorganklassen „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ und „Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen“, „Soziale Umstände“ und Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen).

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der myITT-Population in 19 der 22 Systemorganklassen unter Isavuconazol-Behandlung geringer als unter der Voriconazol-Behandlung.

In der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis signifikant geringer zugunsten von Isavuconazol (RR=0,538, p=0,017)

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums“, „Gefäßerkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ waren die Ergebnisse zwar nicht signifikant unterschiedlich, dennoch ergaben sich deutliche numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol (absolute Risikodifferenz >10%). In 8 weiteren Systemorganklassen betrug die Risikodifferenz >5% zugunsten von Isavuconazol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.1.3.1.3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
Safety	Isavuconazol (n=257)	134 (52,1)	0,906 [0,775; 1,06]	0,804 [0,568; 1,138]	-0,054 [-0,140; 0,032]	265	0,848 [0,662; 1,085]
	Voriconazol (n=259)	149 (57,5)	0,220	0,219	0,218	305	0,190
myITT	Isavuconazol (n=123)	71 (57,7)	0,878 [0,716; 1,076]	0,712 [0,417; 1,215]	-0,080 [-0,205; 0,045]	147	0,819 [0,582; 1,153]
	Voriconazol (n=108)	71 (65,7)	0,210	0,212	0,209	152	0,252
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)							

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten bei 52,1% der Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 57,5% der Patienten der Safety-Population im Voriconazol-Arm auf. Betrachtet man nur die Patienten der myITT-Population, so traten die unerwünschten Ereignisse bei 57,7% der Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 65,7% der Patienten im Voriconazol-Arm auf. Die prozentualen Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unterscheiden sich nicht signifikant in den Studienarmen, es liegen jedoch deutliche numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol vor. So beträgt die Risikodifferenz in der Safety-Population 5,4% und in der myITT-Population 8% zugunsten von Isavuconazol.

4.3.1.3.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschter Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
Safety	Isavuconazol (n=257)	210 (81,7)	0,916 [0,853; 0,984]	0,542 [0,327 ; 0,896]	-0,075 [-0,135; -0,014]	1293	0,792 [0,644; 0,973]
	Voriconazol (n=259)	231 (89,2)	0,017	0,017	0,015	1609	0,026
myITT	Isavuconazol (n=123)	104 (84,6)	0,922 [0,839;	0,498 [0,215;	-0,071 [-0,154;	702	0,728 [0,543;

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95 % KI] p-Wert
	Voriconazol (n=108)	99 (91,7)	1,014] 0,094	1,152] 0,103	0,011] 0,091	816	0,978] 0,035
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)							

Betrachtet man zusammengefasst die unerwünschten Ereignisse des mittleren und des schweren Schweregrades, so sind diese bei 81,7% der Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 89,2% der Patienten im Voriconazol-Arm aufgetreten. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten von Isavuconazol (RR=0,916; p=0,017).

Betrachtet man nur die Patienten der myITT-Population, so traten die unerwünschten Ereignisse bei 84,6% der Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 91,7% der Patienten im Voriconazol-Arm auf. Die prozentualen Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unterscheiden sich nicht signifikant in den Studienarmen, es liegen jedoch deutliche numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol vor. So beträgt die Risikodifferenz 7,1% zugunsten von Isavuconazol.

Des Weiteren fallen deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der absoluten Anzahl aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf. So wurden insgesamt 1609 unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die mit Voriconazol behandelt wurden, und 1293 bei mit Isavuconazol behandelten Patienten in der Safety-Population beobachtet. Bezieht man die Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Studienarm und die jeweilige Anzahl der Behandlungstage (Mittlere Behandlungsdauer mit Isavuconazol: 46,9±32,34 Tage; mittlere Behandlungsdauer mit Voriconazol: 46,5±32,08 Tage) in die Auswertung mit ein, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Isavuconazol (Rate Ratio=0,792; p=0,026).

In der myITT-Population sind insgesamt 816 unerwünschte Ereignisse bei Patienten unter Voriconazol-Behandlung und 702 unerwünschte Ereignisse bei Patienten unter Isavuconazol-Behandlung aufgetreten. Bezieht man die Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Studienarm und die jeweilige Anzahl der Behandlungstage (Mittlere Behandlungsdauer mit Isavuconazol: 50,1±33,1 Tage; mittlere Behandlungsdauer mit Voriconazol: 48,7±32,24 Tage) in die Auswertung mit ein, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Isavuconazol. (Rate Ratio=0,728; p=0,035).

4.3.1.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95% KI] p-Wert
Safety	Isavuconazol (n=257)	109 (42,4)	0,709 [0,596; 0,843]	0,494 [0,348; 0,702]	-0,174 [-0,259; -0,089]	328	0,794 [0,573, 1,099]
	Voriconazol (n=259)	155 (59,8)	<0,001	< 0,0001	< 0,0001	407	0,165
myITT	Isavuconazol (n=123)	48 (39,0)	0,629 [0,482; 0,820]	0,392 [0,230; 0,666]	-0,230 [-0,356; -0,104]	162	0,847 [0,520; 1,380]
	Voriconazol (n=108)	67 (62,0)	<0,001	<0,001	<0,001	162	0,504
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)							

Wie aus der Tabelle 4-31 ersichtlich, traten bei nahezu allen Patienten (>95%) unerwünschte Ereignisse auf. Dies ist damit zu erklären, dass es sich bei der Patientenpopulation um Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten handelt: die meisten Patienten weisen eine onkologische Grundkrankheit auf (siehe Tabelle 12.1.2.2.1 „Underlying disease or condition“ im Studienbericht) und erhalten somit auch viele zusätzliche Therapien. Um die Verträglichkeit von Isavuconazol im Vergleich zum Studienkomparator Voriconazol zu beurteilen, eignet sich die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die nach Beurteilung des Arztes im kausalen Zusammenhang mit den Studienmedikationen stehen. Diese Auswertung liefert wichtige Erkenntnisse über den Nebenwirkungsprofil von Isavuconazol.

In der Safety-Population traten unter Isavuconazol-Behandlung bei 42,4% der Patienten und unter Voriconazol-Behandlung bei 59,8% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten von Isavuconazol (RR=0,709, p<0,001).

In der myITT-Population traten unter Isavuconazol-Behandlung bei 39,0% der Patienten und unter Voriconazol-Behandlung bei 62% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten von Isavuconazol (RR=0,629, p<0,001).

4.3.1.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert	Gesamt- anzahl aufgetre- tener Ereignisse	Rate Ratio [95 % KI] p-Wert
Safety	Isavuconazol (n=257)	37 (14,4)	0,632 [0,435; 0,918]	0,570 [0,362; 0,897]	-0,084 [-0,151, -0,017]	49	0,627 [0,383; 1,027]
	Voriconazol (n=259)	59 (22,8)	0,016	0,015	0,014	77	0,064
myITT	Isavuconazol (n=123)	22 (17,9)	0,743 [0,448; 1,232]	0,687 [0,363; 1,300]	-0,062 [-0,167; 0,043]	28	0,790 [0,406; 1,537]
	Voriconazol (n=108)	26 (24,1)	0,249	0,249	0,249	30	0,448
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)							

In der Safety-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 14,4% der Patienten und unter der Voriconazol-Behandlung bei 22,8% der Patienten zum Studienabbruch. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten von Isavuconazol (RR=0,632, $p<0,016$).

In der myITT-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 17,9% der Patienten und unter der Voriconazol-Behandlung bei 24,1% der Patienten zum Studienabbruch. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant, zeigt allerdings numerische Vorteile hinsichtlich des vorliegenden Endpunktes zugunsten von Isavuconazol.

4.3.1.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.3.1.3.1.3.6.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Gesamtpopulationen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (ausgewählte Preferred Terms)^a					
Safety	Isavuconazol (n=257)	73 (28,4)	0,931 [0,713; 1,217]	0,904 [0,619; 1,320]	-0,021 [-0,100; 0,058]
	Voriconazol (n=259)	79 (30,5)	0,601	0,601	0,601
myITT	Isavuconazol (n=123)	38 (30,9)	0,794 [0,557; 1,133]	0,703 [0,408; 1,210]	-0,080 [-0,203; 0,043]
	Voriconazol (n=108)	42 (38,9)	0,203	0,203	0,203
Augentoxizität (ausgewählte Preferred Terms)^b					
Safety	Isavuconazol (n=257)	21 (8,2)	0,492 [0,301; 0,805]	0,447 [0,257; 0,777]	-0,084 [-0,141; -0,028]
	Voriconazol (n=259)	43 (16,6)	0,005	0,004	0,003
myITT	Isavuconazol (n=123)	11 (8,9)	0,604 [0,293; 1,244]	0,565 [0,250; 1,277]	-0,059 [-0,143; 0,025]
	Voriconazol (n=108)	16 (14,8)	0,171	0,170	0,170
Torsade de Pointes (Herzerkrankungen, ausgewählte Preferred Terms)^c					
Safety	Isavuconazol (n=257)	15 (5,8)	0,796 [0,413; 1,531]	0,783 [0,389; 1,577]	-0,015 [-0,058; 0,028]
	Voriconazol (n=259)	19 (7,3)	0,494	0,493	0,492
myITT	Isavuconazol (n=123)	12 (9,8)	0,958 [0,441; 2,082]	0,953 [0,402; 2,258]	-0,004 [-0,082; 0,073]
	Voriconazol (n=108)	11 (10,2)	0,913	0,913	0,914
Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle (ausgewählte Preferred Terms)^d					
Safety	Isavuconazol (n=257)	11 (4,3)	2,771 [0,894; 8,590]	2,850 [0,896; 9,071]	0,027 [-0,002; 0,056]
	Voriconazol (n=259)	4 (1,5)	0,077	0,076	0,064

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
myITT	Isavuconazol (n=123)	4 (3,3)	3,512 [0,399; 30, 95]	3,597 [0,396; 32, 68]	0,023 [-0,013; 0,059]
	Voriconazol (n=108)	1 (0,9)	0,258	0,256	0,208
Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)^e					
Safety	Isavuconazol (n=257)	5 (1,9)	1,008 [0,295; 3,439]	1,008 [0,288; 3,524]	0,000 [-0,024; 0,024]
	Voriconazol (n=259)	5 (1,9)	0,990	0,990	0,990
myITT	Isavuconazol (n=123)	1 (0,8)	0,439 [0,040; 4,775]	0,434 [0,039; 4,859]	-0,010 [-0,040; 0,020]
	Voriconazol (n=108)	2 (1,9)	0,499	0,499	0,497
Akute Pankreatitis					
Safety	Isavuconazol (n=257)	0 (0)	-	-	-
	Voriconazol (n=259)	0 (0)			
myITT	Isavuconazol (n=123)	0 (0)	-	-	-
	Voriconazol (n=108)	0 (0)			
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz ^a : abnorme Träume, Aggression, Agitation, veränderter Bewusstseinszustand, Angst, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Delirium, Depression, Orientierungslosigkeit, Dysarthrie, Dysphorie, Halluzination, visuelle Halluzination, Schlafstörungen, Lethargie, Stimmungsänderungen, Nervosität, Panikattacken, Paranoia, Schläfrigkeit, Stress ^b : veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppeltsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung ^c : Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Elektrokardiogramm QT verlängert, Bewusstlosigkeit, plötzlicher Herztod, Synkope, ventrikuläre Tachykardie ^d : Infektionen NEC, Reaktionen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßinfektionen ^e : anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Schock, toxischer Hautausschlag					

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren gemäß Studienprotokoll psychiatrische Ereignisse, Augentoxizität, Torsade de Pointes, Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle, Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen sowie akute Pankreatitis definiert.

In allen Kategorien von besonderem Interesse - bis auf die akute Pankreatitis – sind unerwünschte Ereignisse aufgetreten.

Die meisten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten in der Kategorie psychiatrische Erkrankungen auf. 28,4% der Patienten der Safety-Population hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unter Isavuconazol-Behandlung und 30,5% der Patienten unter Voriconazol-Behandlung. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie waren Schlaflosigkeit (8,9% vs. 9,3%), Angst- (7,8% vs. 6,6%) und Verwirrungszustände (6,2% vs. 7,7%).

In der myITT-Population hatten 30,9% der Patienten unter Isavuconazol und 38,9% der Patienten unter Voriconazol ein unerwünschtes Ereignis der Kategorie psychiatrische Ereignisse. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie in der myITT-Population waren Schlaflosigkeit (89,8% vs. 13,9%), Verwirrungs- (8,1% vs. 9,3%) und Angstzustände (6,5% vs. 7,4%).

In der Kategorie Augentoxizität war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis zwischen den Behandlungsarmen in der Safety-Population signifikant unterschiedlich zugunsten von Isavuconazol: 8,2% vs. 16,6%. Für die myITT-Population lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, sondern lediglich ein numerischer Vorteil zugunsten von Isavuconazol (8,9% vs. 14,8%). Das häufigste unerwünschte Ereignis dieser Kategorie war die Beeinträchtigung des Sehens (1,6% vs. 7,3% in der Safety-Population und 3,3% vs. 5,6% in der myITT-Population).

4.3.1.3.1.3.6.2 Unerwünschte Ereignisse der Leber in Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation

Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation weisen ein sehr hohes Lebertoxizitätsrisiko aufgrund der erhaltenen myeloablativen Therapie auf. Eine Medikamenten-assoziierte Leberschädigung tritt bei diesen Patienten, die zahlreichen Nebenwirkungen der zusätzlichen Komedikationen ausgesetzt sind, besonders häufig auf. In der Literatur wird für dieses Patientenkollektiv eine Therapieabbruchrate von 17,5% unter Voriconazol-Behandlung aufgrund der Leber-assoziierten unerwünschten Ereignisse berichtet [3].

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
BMT^a	Isavuconazol (n=54)	6 (11,1)	0,436 [0,179; 1,06]	0,3654 [0,127; 1,051]	-0,144 [-0,290; 0,001]
	Voriconazol (n=51)	13 (25,5)	0,067	0,062	0,054
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
BMT^a	Isavuconazol	1 (1,9)	0,315	0,302	-0,040

Popula- tion	Studienarm (Patienten- zahl)	Anzahl Patienten mit dem Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
	(n=54) Voriconazol (n=51)	3 (5,9)	[0,034; 2,929] 0,310	[0,030; 3,001] 0,307	[-0,114; 0,034] 0,285
Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades					
BMT^a	Isavuconazol (n=54)	4 (7,4)	0,472 [0,151; 1,473]	0,43 [0,121; 1,527]	-0,083 [-0,205; 0,039]
	Voriconazol (n=51)	8 (15,7)	0,196	0,192	0,183
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen					
BMT^a	Isavuconazol (n=54)	1 (1,9)	0,105 [0,014; 0,799]	0,088 [0,011; 0,723]	-0,158 [-0,269; -0,047]
	Voriconazol (n=51)	9 (17,6)	0,030	0,024	0,005
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten					
BMT^a	Isavuconazol (n=54)	0 (0) ^b	0,135 [0,007; 2,552]	0,127 [0,006; 2,524]	-0,059 [-0,131; 0,014]
	Voriconazol (n=51)	3 (5,9)	0,182	0,176	0,116
RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Rate Ratio (für genaue Beschreibung siehe 4.2.5.2)					
^a : Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation (für detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.2.1)					
^b : Ist die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis = 0, so wird diese um +0,5 für die Ereignisse sowohl in beiden Behandlungsarmen für die Berechnung der weiteren Effektschätzer korrigiert.					

Aus diesem Grund wurden die unerwünschten Ereignisse der Leber für diese spezielle Patientenpopulation separat ausgewertet²⁹.

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) war Anteil der Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation, die ein unerwünschtes Ereignis der Leber aufwiesen, deutlich geringer unter der Isavuconazol-Behandlung als unter der Voriconazol-Behandlung (11,1% vs. 25,5%; RR=0,436; p=0,067).

²⁹ Es handelt sich um eine a priori definierte Subgruppe. Im Dossier sind die Auswertungen der Leber-assoziierten unerwünschten Ereignisse für diese Subgruppe dargestellt, da diese von besonderer klinischer Relevanz sind und somit zur Beanspruchung des Zusatznutzens herangezogen werden. Weitere Subgruppenanalysen für die BMT-Population zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede auf und sind daher hier nicht dargestellt [1].

Der Anteil der Patienten mit Knochenmarktransplantation, die ein unerwünschtes Ereignis der Leber, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, aufwiesen, war im Isavuconazol-Arm signifikant geringer (1,9% vs. 17,6%; RR=0,105; p=0,030).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte wurden folgende a priori geplanten Subgruppen für die ITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) analysiert [14]:

Endpunkt Gesamtmortalität

- Alterskategorie 1: (≤ 45 , > 45 to ≤ 65 , > 65)
- Alterskategorie 2: (≤ 65 , > 65 to ≤ 75 , > 75)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (Weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Ethnie (spanisch/ lateinamerikanisch: ja/nein)
- Neutropeniestatus (ja/ nein)
- BMI (<25 , ≥ 25 bis <30 , ≥ 30)
- Glomeruläre Filtrationsrate (<15 , ≥ 15 bis <30 , ≥ 30 bis <60 , ≥ 60 bis <90 , ≥ 90)
- Geografische Region
- Allogene Knochenmarktransplantation (ja/ nein)
- Unkontrollierte Malignität

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

- Alterskategorie 1: (≤ 45 , > 45 to ≤ 65 , > 65)
- Alterskategorie 2: (≤ 65 , > 65 to ≤ 75 , > 75)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (Weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Ethnie (spanisch/ lateinamerikanisch: ja/nein)
- Geografische Region
- Allogene Knochenmarktransplantation (ja/ nein)
- Unkontrollierte Malignität

Die gleichen Analysen wurden post hoc für die myITT-Population der Studie SECURE (9766-CL-0104) durchgeführt [1].

Die Ergebnisse der Interaktionsanalysen sind in der Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppen der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Subgruppe	Kategorie	Population/ Interaktions-p-Wert	
		myITT	ITT
Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42			
Alter- Kategorie 1 (Jahre)	≤ 45	p= 0,762	p= 0,864
	> 45 - ≤ 65		
	> 65		
Alter Kategorie 2 (Jahre)	≤ 65	p= 0,661	p= 0,896
	> 65 - ≤ 75		
	> 75		
Geschlecht	Männlich	p= 0,528	p= 0,491
	Weiblich		
Rasse	Weiß	p= 0,033	p= 0,205
	Afroamerikanisch		
	Asiatisch		
	Andere		
Neutropenie	Ja	p= 0,211	p= 0,611
	Nein		
BMI Kategorie (kg/m²)	< 25	p= 0,579	p= 0,218
	25 - <30		
	≥ 30		

Subgruppe	Kategorie	Population/ Interaktions-p-Wert	
		myITT	ITT
Glomeruläre Filtrationsrate	< 60	p= 0,283	p= 0,175
	≥ 60		
Geographische Region	Nordamerika	p= 0,216	p= 0,061
	Westeuropa		
	Andere Regionen		
Allogene Knochenmarktransplantation	Ja	p= 0,896	p= 0,361
	Nein		
Unkontrollierte Malignität	Ja	p= 0,099	p= 0,769
	Nein		
Gesamtmortalität Tag 84			
Alter- Kategorie 1 (Jahre)	≤ 45	p= 0,615	p= 0,632
	> 45 - ≤ 65		
	> 65		
Alter Kategorie 2 (Jahre)	≤ 65	p= 0,570	p= 0,555
	> 65 - ≤ 75		
	> 75		
Geschlecht	Männlich	p= 0,569	p= 0,191
	Weiblich		
Rasse	Weiß	p= 0,060	p= 0,146
	Afroamerikanisch		
	Asiatisch		
	Andere		
Neutropenie	Ja	p= 0,246	p= 0,068
	Nein		
BMI Kategorie (kg/m²)	< 25	p= 0,980	p= 0,993
	25 - <30		
	≥ 30		
Glomeruläre Filtrationsrate	< 60	p= 0,439	p= 0,229
	≥ 60		
Geographische Region	Nordamerika	p= 0,050	p= 0,062
	Westeuropa		
	Andere Regionen		
Allogene	Ja		

Subgruppe	Kategorie	Population/ Interaktions-p-Wert	
		myITT	ITT
Knochenmarktransplantation	Nein	p= 0,981	p= 0,617
Unkontrollierte Malignität	Ja	p= 0,063	p=0,105
	Nein		
Unerwünschte Ereignisse			
Alter- Kategorie 1 (Jahre)	≤ 45	p= 0,984	p= 0,940
	> 45 - ≤ 65		
	> 65		
Alter Kategorie 2 (Jahre)	≤ 65	p= 0,999	p= 0,977
	> 65 - ≤ 75		
	> 75		
Geschlecht	Männlich	p= 0,854	p= 0,697
	Weiblich		
Rasse	Weiß	p= 0,999	p= 0,849
	Afroamerikanisch		
	Asiatisch		
	Andere		
Neutropenie	Ja	p= 0,964	p= 0,506
	Nein		
BMI Kategorie (kg/m²)	< 25	p= 0,999	p= 0,996
	25 - <30		
	≥ 30		
Glomeruläre Filtrationsrate	< 60	p= 0,967	p= 0,974
	≥ 60		
Geographische Region	Nordamerika	p >0,999	p= 0,990
	Westeuropa		
	Andere Regionen		
Allogene Knochenmarktransplantation	Ja	p= 0,976	p= 0,980
	Nein		
Unkontrollierte Malignität	Ja	p= 0,972	p=0,539
	Nein		
Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse			
Alter- Kategorie 1 (Jahre)	≤ 45	p= 0,086	p= 0,080
	> 45 - ≤ 65		

Subgruppe	Kategorie	Population/ Interaktions-p-Wert	
		myITT	ITT
	> 65		
Alter Kategorie 2 (Jahre)	≤ 65	p= 0,086	p= 0,339
	> 65 - ≤ 75		
	> 75		
Geschlecht	Männlich	p= 0,812	p= 0,727
	Weiblich		
Rasse	Weiß	p= 0,173	p= 0,909
	Afroamerikanisch		
	Asiatisch		
	Andere		
Neutropenie	Ja	p= 0,276	p= 0,014
	Nein		
BMI Kategorie (kg/m ²)	< 25	p= 0,282	p= 0,995
	25 - <30		
	≥ 30		
Glomeruläre Filtrationsrate	< 60	p= 0,298	p= 0,228
	≥ 60		
Geographische Region	Nordamerika	p= 0,446	p= 0,267
	Westeuropa		
	Andere Regionen		
Allogene Knochenmarktransplantation	Ja	p= 0,849	p= 0,791
	Nein		
Unkontrollierte Malignität	Ja	p= 0,516	p=0.223
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten			
Alter- Kategorie 1 (Jahre)	≤ 45	p= 0,481	p= 0, 484
	> 45 - ≤ 65		
	> 65		
Alter Kategorie 2 (Jahre)	≤ 65	p= 0,589	p= 0,702
	> 65 - ≤ 75		
	> 75		
Geschlecht	Männlich	p= 0,092	p= 0,115

Subgruppe	Kategorie	Population/ Interaktions-p-Wert	
		myITT	ITT
	Weiblich		
Rasse	Weiß	p= 0,056	p= 0,080
	Afroamerikanisch		
	Asiatisch		
	Andere		
Neutropenie	Ja	p= 0,193	p= 0,274
	Nein		
BMI Kategorie (kg/m ²)	< 25	p= 0,705	p= 0,276
	25 - <30		
	≥ 30		
Glomeruläre Filtrationsrate	< 60	p= 0,221	p= 0,170
	≥ 60		
Geographische Region	Nordamerika	p= 0,274	p= 0,086
	Westeuropa		
	Andere Regionen		
Allogene Knochenmarktransplantation	Ja	p= 0,118	p= 0,490
	Nein		
Unkontrollierte Malignität	Ja	p= 0,062	p= 0,096
	Nein		

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) ergab der Interaktionstest bezüglich Rasse eine Effektmodifikation in der myITT-Population für den Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42. Dies ist auf die höhere Gesamtmortalität unter Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol in asiatischer Bevölkerung zurückzuführen (41% vs. 19%) [1]. Die Beschreibung der Wirksamkeit von Isavuconazol in asiatischen Patienten ist durch die begrenzte Anzahl der asiatischen Subgruppe limitiert und bedarf weiterer Untersuchungen. Dies wurde als noch fehlende Information im Risk-Management-Plan von Isavuconazol (Cresemba®) vermerkt.

Desweiteren ergab der Interaktionstest bezüglich Region einen Hinweis auf die Effektmodifikation in der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42. Für den Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 84 ergab sich der Hinweis auf die Effektmodifikation sowohl in der myITT-Population als auch in der ITT-Population. Dies ist auf die geringere Gesamtmortalität in den Regionen Westeuropa sowie Europa im Vergleich zu „anderen Regionen“ zurückzuführen. Die große Variabilität der Daten lässt sich durch die hohe Anzahl und breite geografische Verteilung der Länder, die

zur Kategorie „andere Regionen“ zusammengefasst wurden, und gleichzeitig kleinen Patientenzahlen in jedem Land erklären.

Weitere Ergebnisse der Interaktionstests wurden als nicht klinisch relevant eingestuft und sind deshalb nicht im Dossier dargestellt [1].

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie (nämlich SECURE 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet A vorliegt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Bei der Studie SECURE (9766-CL-0104) handelt es sich um eine Phase III-Studie, in der die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol konfirmatorisch gezeigt wurde. Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden Angaben zum relativen Risiko, Odds Ratio und zu der absoluten Risikoreduktion für die patientenrelevanten Endpunkte für die gesamte ITT-Population (n=516) bzw. die Safety-Population (n=516) und die myITT-Population (n=231) gemacht.

Analysierte Patientenpopulationen

ITT-Population (n=516)

Die ITT-Population schließt alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ein und besteht somit aus erwachsenen Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiver Aspergillose. Jeweils 258 Patienten der ITT-Population wurden mit Isavuconazol oder Voriconazol behandelt.³⁰

myITT-Population (n=231)

Die Patienten der myITT-Population wiesen nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committees eine wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergillose auf. Davon gehörten 123 der Isavuconazol-Gruppe und 108 der Voriconazol-Gruppe an. Die ausführliche Beschreibung der analysierten Populationen befindet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Safety-Population (n=516)

Die Safety-Population schließt alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ein. Somit handelt es sich um Patienten mit möglicher,

³⁰ Ein Patient der Isavuconazol-Gruppe erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol. Die Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population erfolgte gemäß der Randomisierung.

wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiver Pilzerkrankung. Die Datenauswertungen für diese Population erfolgten entsprechend der ersten verabreichten Intervention, auch wenn diese der durch die Randomisierung zugeteilten Intervention nicht entsprach.

BMT-Population (n=105)³¹

Subpopulation der ITT-Population; Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine vorherige allogene Knochenmarktransplantation oder eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen erhalten haben.

Mortalität (Gesamtmortalität)

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) sind unter der Isavuconazol-Behandlung bis einschließlich Tag 42 18,6% der Patienten und unter der Voriconazol-Behandlung 20,2% der Patienten der ITT-Population verstorben. Bis einschließlich Tag 84 sind 29,1% der Patienten im Isavuconazol-Arm und 31% der Patienten im Voriconazol-Arm verstorben.

In der myITT-Population betrugen die Anteile der bis einschließlich Tag 42 verstorbenen Patienten entsprechend 18,7% und 22,2% in den entsprechenden Behandlungsarmen. Bis einschließlich Tag 84 sind 28,5% der Patienten im Isavuconazol-Arm und 36,1% der Patienten im Voriconazol-Arm verstorben.

Fazit

Der Therapieerfolg hinsichtlich der Gesamtmortalität ist für die ITT-Population und myITT-Population in beiden Therapiearmen vergleichbar. Bis einschließlich Tag 42 und 84 resultierte in diesem Endpunkt ein numerischer Vorteil zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zum Therapiestandard Voriconazol, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Im konfirmatorischen Design belegt die Studie SECURE (9766-CL-0104) die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol im Endpunkt Gesamtmortalität auf einem Signifikanzniveau von 5%.

Morbidität (Klinisches Ansprechen)

Die Morbidität in der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde anhand von Gesamtansprechen gemessen. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten: radiologisches, mykologisches und klinisches Ansprechen. Da nur die Komponente klinisches Ansprechen als patientenrelevant eingestuft wurde, wird nur diese zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen³². Der Endpunkt klinisches Ansprechen wurde zum einen durch den Prüfarzt und zum anderen durch das unabhängige Data Review

³¹ Es handelt sich um eine a priori definierte Subgruppe. Im Dossier sind die Auswertungen der Leber-assoziierten unerwünschten Ereignisse für diese Subgruppe dargestellt, da diese von besonderer klinischer Relevanz sind und somit zur Beanspruchung des Zusatznutzens herangezogen werden. Weitere Subgruppenanalysen für die BMT-Population zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede auf und sind daher hier nicht dargestellt [1].

³² Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

Committee (DRC) zu den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und Behandlungsende (EOT, *end of treatment*) erhoben.

Beurteilung durch den Prüfarzt zum Behandlungsende

Das klinische Ansprechen wurde in der ITT-Population unter Isavuconazol-Behandlung bei 67,6% der Patienten zum Behandlungsende beobachtet. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten, die diesen Endpunkt erreicht haben 70,2%.

In der myITT-Population erreichten unter der Isavuconazol-Behandlung 63,2% der Patienten das klinische Ansprechen zum Behandlungsende. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten der myITT-Population, die diesen Endpunkt erreicht haben, 66,7%.

Beurteilung durch das DRC zum Behandlungsende

Das klinische Ansprechen wurde in der ITT-Population unter Isavuconazol-Behandlung bei 67,7% der Patienten zum Behandlungsende beobachtet. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten, die diesen Endpunkt erreicht haben 66,5%.

In der myITT-Population erreichten unter der Isavuconazol-Behandlung 63,2% der Patienten das klinische Ansprechen zum Behandlungsende. Unter der Voriconazol-Behandlung betrug der Anteil der Patienten der myITT-Population, die diesen Endpunkt erreicht haben, 63,4%.

Fazit

In beiden ausgewerteten Populationen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Dies gilt sowohl für die Erhebung durch den Prüfarzt als für die Erhebung durch das unabhängige Data Review Komitees. Der Therapieerfolg hinsichtlich des klinischen Ansprechens ist unter Isavuconazol (Cresemba®) und dem Therapiestandard Voriconazol vergleichbar.

Die Ergebnisse der weiteren Zeitpunkte für diesen Endpunkt sind mit den in der zusammenfassenden Darstellung präsentierten Ergebnissen konsistent (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) zeigen, dass Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol insgesamt ein besseres Sicherheitsprofil aufweist (Siehe Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2). Die signifikanten Ergebnisse sind zum Zweck der besseren Übersichtlichkeit in den nachfolgenden Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 zusammengefasst. Die ausführliche Beschreibung der Ergebnisse findet sich im Anschluss.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104)

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl der Patienten mit dem Ereignis n (%)	Relative Risk ^b p-Wert	[95 % KI]	Gesamtanzahl aufgetretener Ereignisse	Rate Ratio ^{a,b} p-Wert	[95% KI]
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse							
Safety	Isavuconazol (n=257)	247 (96,1)	0,976	[0,948; 1,005]	2829	0,805	[0,688; 0,941]
	Voriconazol (n=259)	255 (98,5)	0,102		3463	0,006	
myITT	Isavuconazol (n=123)	118 (95,9)	0,977	[0,935; 1,022]	1402	0,713	[0,568; 0,895]
	Voriconazol (n=108)	106 (98,1)	0,317		1664	0,004	
Unerwünschte Ereignisse des mittleren und schweren Schweregrades							
Safety	Isavuconazol (n=257)	210 (81,7)	0,916	[0,853; 0,984]	1293	0,792	[0,644; 0,973]
	Voriconazol (n=259)	231 (89,2)	0,017		1609	0,026	
myITT	Isavuconazol (n=123)	104 (84,6)	0,922	[0,839; 1,014]	702	0,728	[0,543; 0,978]
	Voriconazol (n=108)	99 (91,7)	0,094		816	0,035	
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	109 (42,4)	0,709	[0,596; 0,843]	328	0,794	[0,573; 1,099]
	Voriconazol (n=259)	155 (59,8)	<0,001		407	0,165	
myITT	Isavuconazol (n=123)	48 (39,0)	0,629	[0,482; 0,820]	162	0,847	[0,520; 1,380]
	Voriconazol (n=108)	67 (62,0)	<0,001		162	0,504	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen							
Safety	Isavuconazol (n=257)	37 (14,4)	0,632	[0,435; 0,918]	49	0,627	[0,383; 1,027]
	Voriconazol (n=259)	59 (22,8)	0,016		77	0,064	
myITT	Isavuconazol (n=123)	22 (17,9)	0,743	[0,448; 1,232]	28	0,790	[0,406; 1,537]
	Voriconazol (n=108)	26 (24,1)	0,249		30	0,448	
^a : Die Angaben zur Berechnung sind im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.							
^b : Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) an.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Übersicht der signifikanten Ergebnisse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse aus der Studie SECURE (9766-CL-0104), aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen

Population	Studienarm (Patientenzahl)	Anzahl der Patienten mit dem Ereignis n (%)	Relative Risk ^c p-Wert	[95 % KI]	Gesamtanzahl aufgetretener Ereignisse	Rate Ratio ^{a,c} p-Wert	[95% KI]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)									
Safety	Isavuconazol	(n=257)	86	(33,5)	0,788	[0,630; 0,985]	129	0,794	[0,608; 1,038]
	Voriconazol	(n=259)	110	(42,5)	0,036		160	0,092	
myITT	Isavuconazol	(n=123)	43	(35,0)	0,821	[0,593; 1,137]	68	0,859	[0,581; 1,271]
	Voriconazol	(n=108)	46	(42,6)	0,235		67	0,448	
Augenerkrankungen (SOC)									
Safety	Isavuconazol	(n=257)	39	(15,2)	0,570	[0,400; 0,811]	47	0,532	[0,361; 0,784]
	Voriconazol	(n=259)	69	(26,6)	0,002		87	0,001	
myITT	Isavuconazol	(n=123)	19	(15,4)	0,538	[0,323; 0,895]	21	0,468	[0,271; 0,809]
	Voriconazol	(n=108)	31	(28,7)	0,017		38	0,007	
Erkrankung der Leber und Gallenblase (SOC)									
Safety	Isavuconazol	(n=257)	23	(8,9)	0,552	[0,342; 0,890]	23	0,371	[0,223; 0,619]
	Voriconazol	(n=259)	42	(16,2)	0,015		61	<0,001	
myITT	Isavuconazol	(n=123)	13	(10,6)	0,761	[0,379; 1,527]	13	0,479	[0,224; 1,022]
	Voriconazol	(n=108)	15	(13,9)	0,442		23	0,057	
Unerwünschte Ereignisse der Leber, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen in Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation									
BMT ^b	Isavuconazol	(n=54)	1	(1,9)	0,105	[0,014; 0,799]	-	-	
	Voriconazol	(n=51)	9	(17,6)	0,030				
^a : Die Angaben zur Berechnung sind im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.									
^b : Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation (für detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.2.1									
^c : Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba [®]) an.									

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Safety-Population

Insgesamt sind 3463 unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die mit Voriconazol behandelt wurden, und 2829 bei mit Isavuconazol (Cresemba®) behandelten Patienten in der Safety-Population aufgetreten.

Bei den Patienten der myITT-Population sind insgesamt 1402 unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung und 1664 unerwünschte Ereignisse unter Voriconazol-Behandlung aufgetreten.

Hinsichtlich der Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Behandlungstag ergibt sich hieraus ein signifikanter Unterschied zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber dem Studienkomparator Voriconazol für beide dargestellten Patientenpopulationen (Safety: Rate Ratio³³=0,805; p=0,006; myITT: Rate Ratio⁴=0,713; p=0,004).

Weitere signifikante Ergebnisse der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ in der Safety-Population

Darüber hinaus traten unter Isavuconazol-Behandlung bei den Patienten der Safety-Population signifikant weniger unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades (RR=0,916; p=0,017), signifikant weniger unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (RR=0,632; p=0,016) und signifikant weniger unerwünschte Ereignisse die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (RR=0,709; p<0,001) auf.

Die unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie sind in dem relevanten Anwendungsgebiet A aus Sicht der Nutzenbewertung besonders bedeutsam, da es sich bei der zu behandelnden Population um Patienten mit schweren Komorbiditäten (wie onkologische Grunderkrankungen oder Transplantationen) handelt, die demnach zahlreichen Nebenwirkungen ihrer Komedikationen ausgesetzt sind.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen in der Safety-Population

Insgesamt sind in der Studie SECURE (9766-CL-0104) in 24 der 26 Systemorganklassen unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der Safety-Population in 19 der 24 Systemorganklassen unter Isavuconazol-Behandlung geringer als unter der Voriconazol-Behandlung. In 3 der Systemorganklassen war der Unterschied statistisch signifikant, in 16 Systemorganklassen lagen numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) vor. In den beiden Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ waren die Ergebnisse zwar nicht signifikant unterschiedlich, dennoch ergaben sich deutliche numerische Vorteile zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) mit einer absoluten Risikodifferenz >5% (siehe Tabelle 4-32).

³³ Die genauen Angaben zur statistischen Analyse befinden sich im Abschnitt 4.2.5.2

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (RR=0,788, p=0,036), „Augenerkrankungen“ (RR=0,570, p=0,002) und „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ (RR=0,552, p=0,015) war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis signifikant geringer zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®).

Zusätzlich zu den unerwünschten Ereignissen der gesamten Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ wurde „Augentoxizität“³⁴ in der Studie SECURE (9766-CL-0104) unter unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt. Im Isavuconazol-Arm ist die Anzahl der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse dieser Kategorie aufgetreten sind, nahezu signifikant geringer (RR=0,492; p=0,005) im Vergleich zu dem Voriconazol-Arm.

Unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation (BMT)

Ferner wurden die unerwünschten Ereignisse der Leber für die klinisch besonders relevante Subpopulation der Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation ausgewertet.

Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation weisen ein sehr hohes Lebertoxizitätsrisiko aufgrund der erhaltenen myeloablativen Therapie auf. Eine Medikamenten-assoziierte Leberschädigung tritt bei diesen Patienten, die zahlreiche zusätzliche Komedikationen erhalten, besonders häufig auf. In der Literatur wird für dieses Patientenkollektiv eine Therapieabbruchrate von 17,5% unter Voriconazol-Behandlung aufgrund von Leber-assoziierten unerwünschten Ereignissen berichtet [3].

Aus diesem Grund wurden die unerwünschten Ereignisse der Leber für diese spezielle Patientenpopulation separat ausgewertet.

In der Studie SECURE (9766-CL-0104) liegen deutliche numerische Vorteile hinsichtlich der unerwünschten Ereignis der Leber zugunsten von Isavuconazol vor (RR=0,436; p=0,067).

Ebenfalls ist die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, bei dieser Subpopulation unter Isavuconazol-Behandlung signifikant geringer (RR=0,105; p=0,030) als unter Voriconazol-Behandlung.

Auswertung der unerwünschten Ereignisse für die myITT-Population

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse wurden bei den Patienten der myITT-Population ähnliche Ergebnisse wie bei den Patienten der Safety-Population beobachtet, die teilweise jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen sind, was

³⁴ Unter „Augentoxizität“ wurden folgende *preferred terms* zusammengefasst: veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppeltsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung

sich durch die geringere Anzahl der Patienten im Vergleich zu der Safety-Population erklären lässt. Die Auswertung der Subpopulation von Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation auf Basis der myITT-Population ist aufgrund der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse nicht zielführend.

Fazit

Isavuconazol (Cresemba®) zeigt im Vergleich zu Voriconazol ein signifikant besseres Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil.

Das Ergebnis ist von hoher therapeutischer Relevanz, da Voriconazol zum einen von führenden Leitlinien und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als der Therapiestandard in der Primärtherapie der invasiven Aspergillose angesehen wird [4]. Zum anderen ist für die betroffenen Patienten das bessere Sicherheitsprofil von Isavuconazol von besonderem Vorteil, da sie aufgrund ihrer vorliegenden Grunderkrankungen (onkologische Grunderkrankungen, Organ- und Knochenmarktransplantationen) den zahlreichen Nebenwirkungen der Komedikationen ausgesetzt sind.

Das Sicherheitsprofil von Isavuconazol (Cresemba®) entspricht überwiegend dem zu erwartenden Sicherheitsprofil von Arzneimitteln dieser pharmakologischen Klasse. Es treten unter Isavuconazol (Cresemba®) azolspezifische Nebenwirkungen auf, allerdings bei signifikant weniger Patienten als unter der Behandlung mit dem Therapiestandard Voriconazol.

Das betrifft insbesondere die Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, da eben diese im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ in der Fachinformation zu Voriconazol beschrieben sind:

„Nebenwirkungen an der Haut

In seltenen Fällen wurde über exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom bei Anwendung von Azol-Antimykotika berichtet.

Des Weiteren werden eine engmaschige Überwachung und gar der Abbruch der Voriconazol-Therapie empfohlen, wenn ein Patient einen Hautausschlag entwickelt oder wenn die Schädigung fortschreitet. Unter Voriconazol kann es darüber hinaus zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie kommen.

Nebenwirkungen am Auge

Es wurde über anhaltende Nebenwirkungen am Auge, einschließlich verschwommenen Sehens, Optikusneuritis und Papillenödem, unter Voriconazol-Behandlung berichtet.

Erkrankungen der Leber

In klinischen Studien mit Voriconazol kam es gelegentlich zu Fällen schwerer Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis, Cholestase und fulminanten Leberversagens, auch mit tödlichem Ausgang). Fälle von Leberfunktionsstörungen wurden vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (vorwiegend bei malignen hämatologischen Erkrankungen) beobachtet. Vorübergehende

Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis und Gelbsucht, traten bei Patienten ohne sonstige erkennbare Risikofaktoren auf.

Patienten, die mit Voriconazol behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Wenn die Leberfunktionswerte deutlich ansteigen, sollte die Therapie mit Voriconazol abgebrochen werden, es sei denn, die medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten rechtfertigt eine Weiterführung.“

Da Isavuconazol gerade in den Systemorganklassen, in denen für die Anwendung von Voriconazol Warnhinweise gelten, ein besseres Sicherheitsprofil aufweist, wird dem behandelnden Arzt durch die Zulassung und Markteinführung von Isavuconazol (Cresemba®) eine Möglichkeit zu einem breiteren Therapieeinsatz für Patienten mit invasiver Aspergillose eröffnet.

Voriconazol (Vfend®) zeigt wesentliche klinisch relevante Risiken auf. So wurde zu Voriconazol ein Informationsbrief versendet, da ein mögliches Risiko des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen der Haut bei Patienten besteht, die Vfend® (Voriconazol) in der Langzeittherapie erhalten [7]. Desweiteren wurde Voriconazol (Vfend®) vom BfArM zur Erstellung von weiteren Schulungsmaterialien beauftragt [8].

Darüber hinaus weist Isavuconazol (Cresemba®) ein deutlich besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Voriconazol hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse der Leber in Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation auf.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (SECURE, 9766-CL-0104) mit Isavuconazol (Cresemba®) im relevanten Anwendungsgebiet A vorliegt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt. Es existieren keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet A.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt. Es existieren keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet A.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt. Es existieren keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet A.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt. Es existieren keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet A.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entfällt. Es existieren keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet A.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Bei Isavuconazol (Cresemba®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Nachfolgend werden Studien benannt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sowie alle Studien mit Isavuconazol (Cresemba®), für die Basilea Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt war oder ist. Die Darstellung beschränkt sich auf die Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des Anwendungsgebietes A „invasive Aspergillose“ durchgeführt wurden. Studien, die bereits im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben sind, werden hier nicht dargestellt.

Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VITAL (9766-CL-0103)	ja	Ja	abgeschlossen	max. 84 Tage ^{a,b}	Isavuconazol ^c (Cresemba [®])
^a : Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie ((Follow-up-Termin erfolgte 4 Wochen $\pm$ 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation und konnte somit vor oder nach dem Zeitpunkt Tag 84 liegen) ^b : max. 180 Tage für Patienten, die nach Amendment 1 bzw. 3-5 eingeschlossen wurden. ^c : Für die genauen Angaben zu den Dosierungen siehe Tabelle 4-57.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-50 bilden den Studienstatus zum 15.10.2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-50 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Die in der Tabelle 4-50 genannte Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

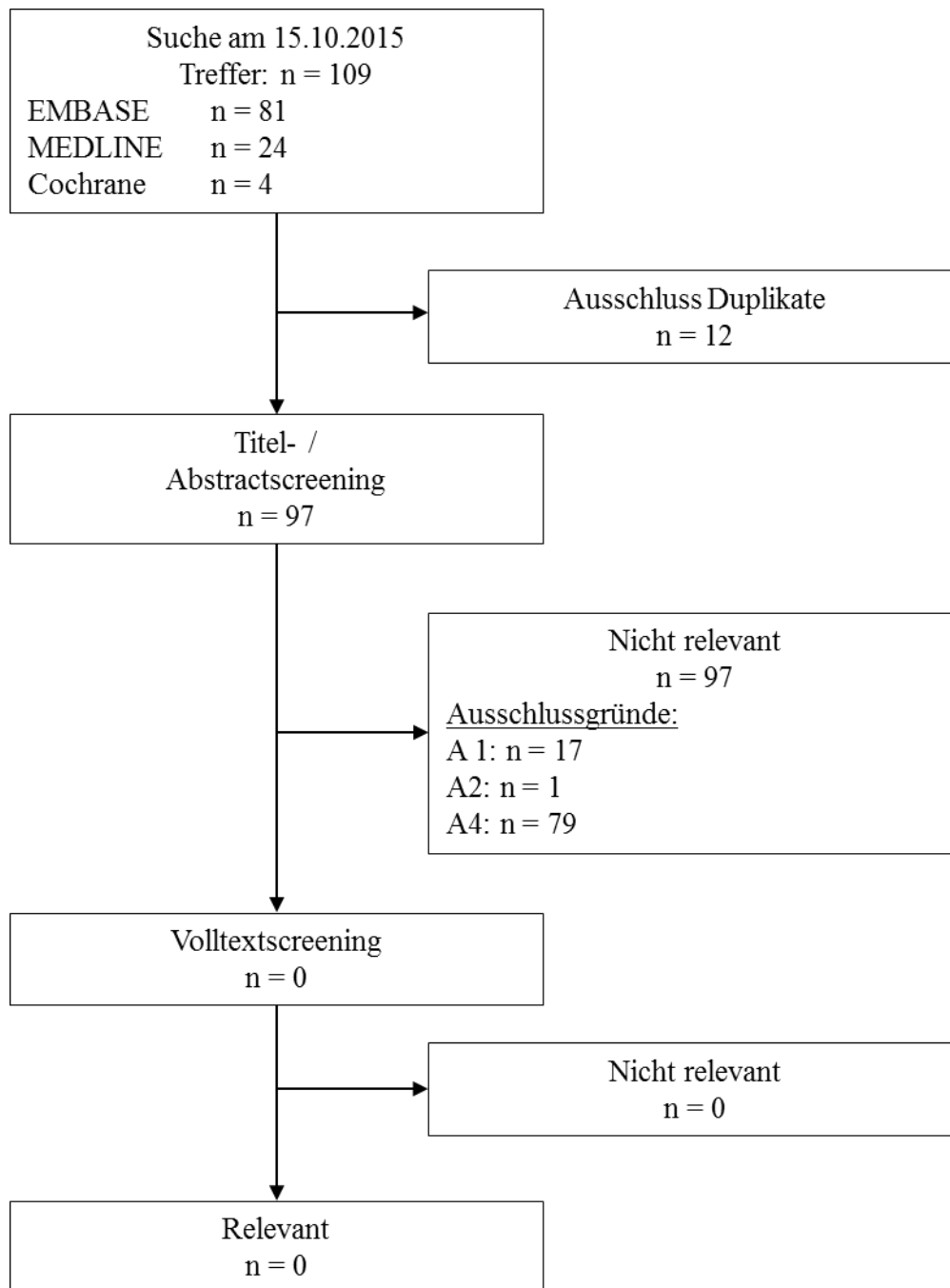


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen.

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde keine relevanten Treffer für die Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®) identifiziert.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-52: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VITAL (9766-CL- 0103)	clinicaltrials.gov NCT00634049 [18]	Ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-52 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen Tabelle 4-52 in bilden den Studienstatus zum 15.10.2015 ab.

4.3.2.3.1.3 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der nachfolgenden Tabelle ist der aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1 und 4.3.2.3.1.2) resultierender Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Tabelle 4-53: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen ^a			
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nicht kontrolliert, einarmig						
VITAL (9766-CL-0103)	ja	ja	nein	ja [5]	ja [18]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studie VITAL (9766-CL-0103) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population ^{a,b} <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VITAL (9766-CL-0103)	Open-Label Studiendesign, einarmig	- Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren - Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben - Patienten, die eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Zygomycose mit und ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) und für die eine Primärtherapie erforderlich war oder die auf	Isavuconazol (n = 149)	Behandlung: 84 Tage (12 Wochen) bzw. bis EOT ^c (bis zu 180 Tagen ^c)	34 Zentren weltweit, einschließlich Standorte in den USA, der Europäischen Union (EU), Südamerika, Asien und dem Nahen Osten 04/2008 – 01/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechen bis Tag 42, erhoben durch DRC <u>Sekundärer Endpunkt:</u> - Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 bzw. 84 - Gesamtansprechen^e zum Behandlungsende und Tag 84 - Unerwünschten Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Klinische Laboruntersuchung^f - Vitalzeichen^f 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)^f

- bisherige Therapie
refraktär waren oder
diese nicht
vertragen^g
- Patienten mit einer
wahrscheinlichen
oder
nachgewiesenen
invasiven
Pilzerkrankung,
verursacht durch
seltene
Schimmelpilze,
Hefen oder
dimorphen Pilze^g

^a: Kriterien für die Beurteilung der nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Pilzerkrankung, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/ klinischen Merkmale, entsprechen den Kriterien der EORTC/MSG (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group) aus 2008 [17].

^b: Erläuterungen zu den ausgewerteten Studienpopulationen und die Kriterien der Diagnosesicherheit sind in der Tabelle 4-55 und in der Tabelle 4-56 beschrieben

^c: EOT = Behandlungsende (End of Treatment) Zeitpunkt des Todes oder 7 Tage nach dem Abklingen aller klinischen Symptome und physikalischer Befunde

^d: max. 180 Tage für Patienten, die nach Amendment 1 bzw. 3-5 eingeschlossen wurden

^e: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen wurde sowohl vom Prüfarzt als auch durch das unabhängige DRC (*Data Review Committee*) erhoben. Dabei wurden die einzelnen Komponenten: klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen bewertet. Da nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen als patientenrelevant eingestuft wird, wird nur diese im vorliegenden Dossier dargestellt. Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

^f: Es handelt sich hierbei um nicht-patientenrelevante Endpunkte, diese Ergebnisse werden daher nicht im vorliegenden Dossier dargestellt.

^g: Patientenpopulation liegt nicht im Anwendungsgebiet A und wird daher nicht im vorliegenden Modul präsentiert.

Analysierte Patientenpopulationen

ITT-Population

Die Darstellung der Ergebnisse für die in der Studie VITAL (9766-CL-0103) präspezifizierte ITT-Population ist im vorliegenden Dossier nicht zielführend, denn sie umfasst größtenteils (122/146, 84%) Patienten außerhalb des Anwendungsgebietes A. Die ITT-Population enthält

- Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose und Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse)
- Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze
- Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose.

mITT-Aspergillus

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte, d. h. aller Endpunkte, die der Kategorie Mortalität oder Morbidität zugeordnet sind, wird deshalb in diesem Dossierabschnitt nur die mITT-Aspergillus-Population dargestellt. Sie ist eine in der Studie VITAL (9766-CL-0103) präspezifizierte Teilpopulation, die die Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch die Aspergillus-Pilze, die eine Nierenfunktionsstörung aufweisen, umfasst. Die Studienpopulation mITT-Aspergillus ist somit eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets A invasive Aspergillose

Die eingeschränkte Darstellung der Studienpopulation ist hier angebracht, da die ITT-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) a priori in die mITT-Aspergillus, die mITT-Mucorales und mITT-other (Patienten mit invasiven Pilzinfektionen, verursacht durch andere seltene Pilze) überschneidungsfrei unterteilt wurde.

Dieser Auffassung folgt auch der G-BA, laut seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch am 24.06.2015 [11].

Von den 24 Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose, wiesen 20 (>80%) eine Nierenfunktionsstörung gemäß Einschlusskriterien auf. Da sowohl die Patienten mit als auch ohne Nierenfunktionsstörung im Anwendungsgebiet A liegen, werden die Ergebnisse VITAL (9766-CL-0103) für alle 24 Patienten zusammen dargestellt³⁵.

Auswertung der Nebenwirkungen

Die Auswertung der Nebenwirkungen (alle Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse) wird ebenfalls für die mITT-Aspergillus dargestellt und nicht - wie im Studienbericht der Studie VITAL (9766-CL-0103) vorgesehen – für die Safety-Population.

³⁵ Im vorliegenden Dossier sind die Ergebnisse für die gesamte mITT-Aspergillus-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) (n=24) dargestellt. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit invasiver Aspergillose und mit einer Nierenfunktionsstörung (n=20) sowie für Patienten mit invasiver Aspergillose und ohne Nierenfunktionsstörung (n=4) sind dem Studienbericht der Studie VITAL (9766-CL-0103) zu entnehmen [5].

Dies wird dadurch begründet, dass die Safety-Population alle eingeschlossenen Patienten beinhaltet: neben den Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, auch die Patienten mit Mukormykose oder mit invasiven Pilzerkrankungen, verursacht durch andere seltene Pilze. Die Safety-Population ist somit sehr heterogen. Die Darstellung der Sicherheitsergebnisse für diese Population ist somit für die Beurteilung der Nebenwirkungen für die Population im Anwendungsgebiet A nicht zielführend.

Die detaillierten Definitionen der Populationen sind der Tabelle 4-55 zu entnehmen.

Tabelle 4-55: Definition der Studienpopulationen der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Studie	Bezeichnung der Population im Studienbericht	Definition im Studienbericht ^a
9766-CL-0103 (VITAL)	ITT (Intention-to-treat; n=146)	Alle gemäß den vordefinierten Kriterien eingeschlossene Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, d.h. - Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher^b invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung - Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmel- und Hefe- oder dimorphe Pilze - Patienten mit einer nachgewiesener oder wahrscheinlicher Zygomycose (Mukormykose)
	mITT –Aspergillus (modified Intention-to-treat, n=24)	Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung (verursacht durch die Aspergillus-Pilze) sowie einer Nierenfunktionsstörung ^c . Die Diagnosesicherheit wurde durch das DRC beurteilt ^d .
	Safety (n=146)	Entspricht der ITT-Population.
^a : Die ausführliche Beschreibung der Diagnosekriterien befindet sich in Tabelle 4-15. ^b : Bei Patienten, die mit einer <i>möglichen</i> invasiven Aspergillose in die Studie eingeschlossen wurden, musste innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation ein Nachweis der Erreger-Kultur oder ein zytopathologischer, histopathologischer oder ein Galactomannan-Nachweis für die Bestätigung der wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Diagnose erfolgen. ^c : Die Nierenfunktionsstörung war definiert durch eine Kreatinin-Clearance < 50 mL/min ^d : In die mITT-Aspergillus-Population wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen das unabhängige Data Review Komitee keinen Erreger identifiziert hat, die aber die Kriterien des Galactomannan-Nachweises mittels bronchoalveolärer Lavage erfüllt haben.		

Tabelle 4-56: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Diagnose der invasiven Pilzerkrankung ^a	Definition
--	------------

Nachgewiesen^b	Zytopathologische, histopathologische oder Nasspräparat-Untersuchung des Biopsie- oder Punktionsmaterials ODER Nachweis der Erreger-Kultur aus steriler Probe (Transbronchiale, Lungen- oder Hirnbiopsie) ODER Nachweis des Erregers aus der Blutkultur (gilt nicht für immunsupprimierte Patienten)
Wahrscheinlich	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen UND mindestens einem mykologischen Kriterium: <u>Wirtsfaktoren:</u> • Neutropenie (ANC < 0.5 x 10⁹/L [$< 500/\text{mm}^3$]) für ≥ 10 Tage • durchgeführte Allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation • Behandlung mit Immunsuppressiva in den letzten 90 Tagen (Cyclosporin, Tacrolimus, Monoklonale Antikörper oder Nukleosidanaloga) • Angeborene Immunschwäche <u>Klinische Anzeichen:</u> • Erkrankung der unteren Atemwege • Sino-nasale Infektion • Infektion des zentralen Nervensystems <u>Mykologische Kriterien:</u> • Zytologischer, mikroskopischer Nachweis oder Erreger-Kultur einer nichtsterilen Probe • Galactomannan-Nachweis im Serum
Möglich^c	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen (siehe oben)

^a: Kriterien für die Beurteilung der nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Pilzerkrankung, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/ klinischen Merkmale, entsprechen den Kriterien der EORTC/MSG (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group) aus 2008 [17].

^b: Vorhandensein von Wirtsfaktoren oder klinischen Anzeichen ist bei den Patienten, die die obengenannten Kriterien der nachgewiesenen invasiven Pilzerkrankung erfüllen, für die Diagnosestellung nicht erforderlich.

^c: Bei Patienten, die mit einer *möglichen* invasiven Aspergillose in die Studie eingeschlossen wurden, musste innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation ein Nachweis der Erreger-Kultur oder ein zytopathologischer, histopathologischer oder ein Galactomannan-Nachweis für die Bestätigung der wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Diagnose erfolgen.

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Behandlungszeitraum	Isavuconazol ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
9766-CL-0103 (VITAL)		
Anfangsdosis (0 – 48 Stunden der Behandlung)	<u>intravenös:</u> 200 mg alle 8 ± 2 Stunden <u>oral:</u> 2 Hartkapseln à 100 mg alle 8 ± 2 Stunden	weitere nicht- medikamentöse Therapien (chirurgische Resektion) bei entsprechender Indikation sind nicht ausgeschlossen
Erhaltungsdosis (ab Tag 3 bis zum Behandlungsende)	<u>intravenös:</u> 200 mg einmal täglich <u>oral:</u> 2 Hartkapseln à 100 mg einmal täglich	
^a : Der Therapiebeginn war sowohl mit oraler als auch mit der intravenösen Darreichungsform erlaubt. Der Wechsel zwischen den Darreichungsformen war jederzeit (auch wiederholt) erlaubt und wurde im Ermessen des Prüfarztes durchgeführt. Die Gründe für den Wechsel der Darreichungsform wurden protokolliert.		

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen beim Studieneinschluss – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

N	Alter (Jahre) MW ± SD	Ge- schlecht w/m (%)	Diagnose- sicherheit Anzahl (%)	Erkrankungs- form (%)	Allo- gene BMT/ HSCT (%)	Unkontrol- lierte Malignität (%)	Neutro- penie (%)	Nieren- insuffi- zienz (%)
9766-CL-0103 (VITAL), ITT								
146	49,9 ± 16,78	46 (31,5)/ 100 (68,5)	Keine IFD: 3 (2,1) möglich: 3 (2,1) wahrschein- lich: 26 (17,8) nachgewiesen: 114 (78,1)	Lunge (LRTD): 57 (39,9) Sinus: 40 (28,0) Disseminiert: 51 (35,7) ZNS: 23 (16,1)	26 (17,8)	46 (31,5)	38 (36,5)	59 (40,4)
9766-CL-0103 (VITAL), mITT-Aspergillus								
24	53,3 ± 21,6	9 (37,5)/ 15 (62,5)	möglich: 0 (0) wahrschein- lich: 15 (62,5) nachgewiesen: 9 (37,5)	Lunge (LRTD): 15 (62,5) Sinus: 8 (33,3) Disseminiert: 6 (25) ZNS: 4 (16,7)	9 (37,5)	7 (29,2)	8 (33,3)	20 (83,3)
BMT: Knochenmarktransplantation (<i>bone marrow transplant</i>) HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>hematopoietic stem cell transplantation</i>) IFD: Invasive Pilzerkrankung (<i>invasive fungal disease</i>) LRTD: Erkrankung der unteren Atemwege (<i>lower respiratory tract disease</i>) ZNS: Zentrales Nervensystem								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um eine einarmige Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) in erwachsenen Patienten mit unter anderem invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung beschreibt.

Die Patienten mit invasiver Aspergillose, die unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, waren von der randomisierten kontrollierten Studie SECURE (9766-CL-0104), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) im Vergleich zu Voriconazol zeigt, auszuschließen. Der Zusatzstoff Natrium-beta-Cyclodextrin-Sulfobutylether (SBECD) welcher für die Lösung der intravenösen Voriconazol-Formulierung zwingend erforderlich ist, wirkt bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung nephrotoxisch, sodass die Randomisierung dieser Patienten in die Voriconazol-Gruppe ein zu hohes Risiko darstellt. Die einarmige Studie VITAL (9766-CL-0103) ermöglicht die Betrachtung des Effektes von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörungen.

Der Beginn der Therapie war laut Studienprotokoll sowohl mit oralem als auch mit intravenösem Isavuconazol erlaubt. In den ersten 48 Stunden wurde die Anfangsdosis von 200 mg alle 8 Stunden und ab Tag 3 der Studie die Erhaltungsdosis von 200 mg einmal täglich verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 84 Tage (12 Wochen) bzw. bis zum individuellen Behandlungsende³⁶.

Als primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen der Behandlung nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committee am Tag 42 definiert. Der sekundäre Endpunkt Gesamtmortalität wurde als Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten bis einschließlich Tag 42 bzw. 84 operationalisiert. Weitere Endpunkte (wie unerwünschte Ereignisse) wurden im Rahmen des Sicherheitsprofils von Isavuconazol erhoben.

Die Studie wurde in 34 Zentren weltweit in Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik durchgeführt. Von den insgesamt 146 behandelten Patienten waren 108 Patienten (74,0 %) vom kaukasischen Typ. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

³⁶ max. 180 Tage für Patienten, die nach Amendment 1 bzw. 3-5 eingeschlossen wurden

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
9766-CL-0103 (VITAL)	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 9766-CL-0103 (VITAL) handelt es sich um eine einarmige Studie. Demnach waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Weiterhin gab es keine Vergleichsgruppe mit entsprechendem Komparator. Die statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Studienreport dargestellt. Insgesamt ergibt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene für die eingeschlossene Studie.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität ^a	Unerwünschte Ereignisse					
	Gesamtmortalität		Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt Klinisches Ansprechen/ DRC	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
VITAL 9766-CL-0103	ja	nein	ja ja	ja ja ja ja ja ja					

^a: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen wurde sowohl vom Prüfarzt als auch durch das unabhängige DRC (*Data Review Committee*) erhoben. Dabei wurden die einzelnen Komponenten: klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen bewertet. Da nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen als patientenrelevant eingestuft wird, wird nur dieses im vorliegenden Dossier dargestellt. Bei den Komponenten mykologisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen handelt es sich um mikrobiologische Laborparameter und Befunde mithilfe bildgebender Verfahren, welche als nicht patientenrelevant eingestuft werden.

4.3.2.3.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
VITAL 9766-CL-0103	Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und als Anteil der während der Studie verstorbenen Patienten bis einschließlich Tag 42 und Tag 84 operationalisiert (=Anzahl der verstorbenen Patienten dividiert durch die Gesamtanzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe). Es wurden alle Ereignisse analysiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und bis einschließlich Tag 42 bzw. 84 aufgetreten sind. Patienten, deren Status am Tag 42 bzw. 84 unbekannt war, flossen als verstorben in die Analyse ein. Darüber hinaus wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden die nicht verstorbenen Patienten am letzten Untersuchungstag zensiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VITAL 9766-CL-0103	hoch	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hoher Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Anzahl verstorbener Patienten n (%)
Tag 42	
mITT-Aspergillus (n=24)	3 (12,5)
Tag 84	
mITT-Aspergillus (n=24)	6 (25)

Bis einschließlich Tag 42 sind 3 von 24 (12,5%) und bis einschließlich Tag 84 6 von 24 (25%) Patienten der mITT-Aspergillus-Population unter Isavuconazol verstorben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.2.1 Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
VITAL 9766-CL-0103	Klinisches Ansprechen wurde am Tag 42, Tag 84 und zum Behandlungsende (EOT) durch den Prüfarzt bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, operationalisiert. Es handelt sich hierbei um einen binären Endpunkt, der als erreicht gezählt wird, wenn - alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [19]. ODER

- einige klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen. Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn - klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen oder sich verschlechtern. Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen, wurden als "nicht zutreffend" bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als "Endpunkt nicht erreicht" ein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/Prüfarzt in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VITAL 9766-CL-0103	Hoch	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hoher Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)
Tag 42	
mITT-Aspergillus (n=24)	15 (62,5)
Tag 84	
mITT-Aspergillus (n=24)	13 (54,2)
Behandlungsende/ EOT	
mITT-Aspergillus (n=24)	15 (62,5)

Bis Tag 42 wiesen 15 von 24 (62,5%), bis Tag 84 13 von 24 (54,2%) und bis zum individuellen Behandlungsende 15 von 24 (62,5%) Patienten der mITT-Aspergillus-Population unter Isavuconazol klinisches Ansprechen nach Beurteilung des Prüfarztes auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.2.3.3.1.2.2 Klinisches Ansprechen/ DRC – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
VITAL 9766-CL-0103	Klinisches Ansprechen wurde am Tag 42, Tag 84 und zum Behandlungsende (EOT) durch das Data Review Committee bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, operationalisiert.

Es handelt sich hierbei um einen binären Endpunkt, der als erreicht gezählt wird, wenn - alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [19]. ODER - einige klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen. Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn - klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen oder sich verschlechtern. Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als "Endpunkt nicht erreicht ein". Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen, wurden als "nicht zutreffend" bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt.
--

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VITAL 9766-CL-0103	hoch	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hoher Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)
Tag 42	
mITT-Aspergillus (n=24)	14 (58,3)
Tag 84	
mITT-Aspergillus (n=24)	10 (41,7)
Behandlungsende/ EOT	
mITT-Aspergillus (n=24)	13 (56,5) ^a
^a : 13 von 23	

Bis Tag 42 wiesen 14 von 24 (58,3%), bis Tag 84 10 von 24 (41,7%) und bis zum individuellen Behandlungsende 13 von 23 (56,5%) Patienten der mITT-Aspergillus-Population unter Isavuconazol klinisches Ansprechen nach Beurteilung des DRC auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.2.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
SECURE	<u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Als unerwünschtes Ereignis wurde jede Verschlechterung des Zustandes des Patienten im

(9766-CL-0104)

Vergleich zum Studienbeginn gezählt, welche nach der Einwilligung der Studienteilnahme auftrat, unabhängig davon, ob diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand oder nicht.

Auch die Verschlechterung der Grunderkrankung wurde als unerwünschtes Ereignis gezählt. Die nicht ausreichende Wirksamkeit der Studienmedikation oder kein klinisches Ansprechen zählen nicht zu den unerwünschten Ereignissen.

Unerwünschte Ereignisse wurden als Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis operationalisiert. Zusätzlich wurde die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse aufgelistet nach Systemorganklassen dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden unerwünschte Ereignisse gezählt, die zum Beispiel:

- zum Tod führe
- lebensbedrohend sind
- zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung/ Unfähigkeit führen
- zu einer kongenitalen Abnormalität führen oder in einem Geburtsdefekt resultieren
- einer Krankenhauseinweisung bedürfen

zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen

Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades:

Die Zuordnung der Schweregrade erfolgte nach Beurteilung des Prüfarztes.

- leicht: Unwohlsein, aber keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität
- moderat: Unwohlsein, welches zur Reduktion der täglichen Aktivitäten führt
- schwer: Arbeitsunfähigkeit

Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen

Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation erfolgte für jedes unerwünschte Ereignis und wurde vom Prüfarzt durchgeführt. Dabei galten folgende Definitionen:

- Kein kausaler Zusammenhang: Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und für welches der kausale Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich ist, sodass andere Medikationen, Chemikalien oder die Grunderkrankung eine plausible Erklärung für sein Auftreten liefern.
- Möglicher kausaler Zusammenhang: Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht, welches aber ebenfalls durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien erklärt werden kann.
- Wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang: Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und wahrscheinlich nicht durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien hervorgerufen wurde sowie ein klinisch plausibles Ansprechen auf die wiederholte Gabe der Studienmedikation bzw. dessen Absetzen zeigte.

Unerwünschte Ereignisse, dessen kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt nicht ausgeschlossen werden konnte („möglich“ oder „wahrscheinlich“) sind im vorliegenden Dossier dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ist ein unerwünschtes Ereignis definiert, welches aufgrund der bestehenden oder in Bezugnahme auf den Wirkmechanismus ein besonderes Risiko darstellen könnte. In diesem Fall handelt es sich um mögliche Nebenwirkungen von Azol-Antimykotika.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden a priori als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: (mehrere preferred terms zu Oberbegriffen zusammengefasst)

- Psychiatrische Erkrankungen (abnorme Träume, Aggression, Agitation, veränderter Bewusstseinszustand, Angst, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Delirium, Depression, Orientierungslosigkeit, Dysarthrie, Dysphorie, Halluzination, visuelle Halluzination, Schlafstörungen, Lethargie, Stimmungsänderungen, Nervosität, Panikattacken, Paranoia, Schläfrigkeit, Stress)
- Augentoxizität (veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppelsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung)
- Torsade de Pointes (Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Elektrokardiogramm QT verlängert, Bewusstlosigkeit, plötzlicher Herztod, Synkope, ventrikuläre Tachykardie)
- Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle (Infektionen NEC, Reaktionen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßinfektionen)
- Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen
- Akute Pankreatitis (anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Schock, toxischer Hautausschlag)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VITAL 9766-CL-0103	hoch	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) handelt es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hohes Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.3.1.3.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	
mITT-Aspergillus (n=24)	24 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
mITT-Aspergillus (n=24)	19 (79,2)
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	
mITT-Aspergillus (n=24)	9 (37,5)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen	
mITT-Aspergillus (n=24)	5 (20,8)

Es traten bei allen Patienten in der mITT-Aspergillus-Population unerwünschte Ereignisse auf. Diese Angabe ist bei der Betrachtung des Sicherheitsprofils von Isavuconazol (Cresemba®) nicht hinreichend aussagekräftig, da es sich bei der hier beschriebenen Patientenpopulation um Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten handelt. Die meisten Patienten mit invasiver Aspergillose weisen eine onkologische Grundkrankheit auf (s. Tabelle 4-58) und erhalten viele zusätzliche medikamentöse Therapien, deren Nebenwirkungen sie ausgesetzt sind.

Um eine bessere Einschätzung hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Isavuconazol (Cresemba®) zu erhalten, eignet sich die Betrachtung von unerwünschten Ereignissen, die - nach Beurteilung des Prüfarztes - im kausalen Zusammenhang mit Isavuconazol (Cresemba®) standen. Diese traten in der mITT-Aspergillus-Population bei 37,5 % der Patienten auf.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betrug in der mITT-Aspergillus-Population 79,2%.

In der mITT-Aspergillus-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 20,8% der Patienten zum Studienabbruch.

Vergleicht man die deskriptiven Daten der unerwünschten Ereignisse der Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung der Studie VITAL (9766-CL-0103) mit

den Ergebnissen zu den unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit invasiver Aspergillose aus der Studie SECURE (9766-CL-0104, siehe Abschnitt 4.3.1.3) unter Isavuconazol-Behandlung, so zeigen sich vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Isavuconazol.

Darstellung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen

In der nachfolgenden Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums aufgetreten sind, nach Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) aufgeschlüsselt dargestellt. Diese sind absteigend nach der Anzahl der Patienten der mITT-Aspergillus-Population mit einem entsprechenden Ereignis unter Behandlung mit Isavuconazol sortiert.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
mITT-Aspergillus (n=24)	18 (75,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	18 (75,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
mITT-Aspergillus (n=24)	15 (62,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	15 (62,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
mITT-Aspergillus (n=24)	14 (58,3)
Erkrankungen des Nervensystems	
mITT-Aspergillus (n=24)	11 (45,8)
Untersuchungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	8 (33,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	

Population	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
mITT-Aspergillus (n=24)	8 (33,3)
Psychiatrische Erkrankungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	7 (29,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
mITT-Aspergillus (n=24)	6 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	6 (25,0)
Gefäßerkrankungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	6 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
mITT-Aspergillus (n=24)	5 (20,8)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
mITT-Aspergillus (n=24)	4 (16,7)
Herzerkrankungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	3 (12,5)
Augenerkrankungen	
mITT-Aspergillus (n=24)	3 (12,5)
Erkrankung der Leber	
mITT-Aspergillus (n=24)	3 (12,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
mITT-Aspergillus (n=24)	3 (12,5)
Erkrankung des Immunsystems	
mITT-Aspergillus (n=24)	2 (8,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Population	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
mITT-Aspergillus (n=24)	2 (8,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
mITT-Aspergillus (n=24)	2 (8,3)

Insgesamt sind in der Studie VITAL (9766-CL-0103) in der mITT-Aspergillus-Population unerwünschte Ereignisse in fast allen Systemorganklassen aufgetreten (mit Ausnahme der Systemorganklassen „Chirurgische und medizinische Eingriffe“, „Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen“, „Soziale Umstände“ und „Kongenitale, familiären und genetische Erkrankungen“ und „Endokrine Erkrankungen“, die deswegen nicht in der Tabelle 4-73 dargestellt sind).

Am häufigsten traten die unerwünschten Ereignisse in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (75%), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (75%), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums“ (62,5%) auf.

Im Folgenden werden die Systemorganklassen näher betrachtet, in denen häufig unerwünschte Ereignisse unter Behandlung mit Azol-Antimykotika auftreten, dazu zählen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“ und „Lebererkrankungen“.

Unerwünschte Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten bei 25,0% der Patienten aus der mITT-Aspergillus-Population auf. Unerwünschte Ereignisse der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ sowie der Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber“ traten bei 3 Patienten (12,5%) der mITT-Aspergillus-Population auf. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in diesen Systemorganklassen ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie SECURE (9766-CL-0104, siehe 4.3.1.3.1.3.1)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Ergebnisse aus einer Studie vorliegen.

4.3.2.3.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Psychiatrische Erkrankungen (ausgewählte Preferred Terms)^a	
mITT-Aspergillus (n=24)	7 (29,2)
Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle (ausgewählte Preferred Terms)^b	
mITT-Aspergillus (n=24)	2 (11,1)
Augentoxizität (ausgewählte Preferred Terms)^c	
mITT-Aspergillus (n=24)	1 (4,2)
Torsade de Pointes (Herzerkrankungen)^d	
mITT-Aspergillus (n=24)	0 (0)
Akute Pankreatitis	
mITT-Aspergillus (n=24)	0 (0)
Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)^e	
mITT-Aspergillus (n=24)	-
^a: abnorme Träume, Aggression, Agitation, veränderter Bewusstseinszustand, Angst, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Delirium, Depression, Orientierungslosigkeit, Dysarthrie, Dysphorie, Halluzination, visuelle Halluzination, Schlafstörungen, Lethargie, Stimmungsänderungen, Nervosität, Panikattacken, Paranoia, Schläfrigkeit, Stress ^b: Infektionen NEC, Reaktionen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßinfektionen ^c: veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppelsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung ^d: Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Elektrokardiogramm QT verlängert, Bewusstlosigkeit, plötzlicher Herztod, Synkope, ventrikuläre Tachykardie ^e: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Schock, toxischer Hautausschlag – keine Daten berichtet	

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren gemäß Studienprotokoll psychiatrische Ereignisse, Augentoxizität, Torsade de Pointes, Reaktionen an Infusions-/Injektionsstelle, Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen sowie akute Pankreatitis definiert.

In drei Kategorien von besonderem Interesse sind keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten: „Torsade de Pointes“, „akute Pankreatitis“, „Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)“.

Die meisten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten in der Kategorie psychiatrische Erkrankungen auf. 29,2% der Patienten in der mITT-Aspergillus-Population hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis dieser Systemorganklasse unter Isavuconazol-Behandlung.

In der Kategorie „Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle“ traten bei 2 Patienten aus der mITT-Aspergillus-Population unerwünschte Ereignisse.

In der Kategorie „Augentoxizität“ traten bei einem Patienten aus der mITT-Aspergillus-Population unerwünschte Ereignisse.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse wurden folgende a priori geplanten Subgruppen für die ITT-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) analysiert [20]: Alter, Geschlecht, Rasse sowie Region. Die ITT-Population der Studie VITAL schließt größtenteils Patienten außerhalb des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebietes ein und werden im Dossier nicht dargestellt.

Die Subgruppenanalysen für die mITT-Aspergillus-Population sind aufgrund der sehr geringen Patientenzahl nicht zielführend und wurden daher nicht durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die im vorliegenden Dossier beschriebene einarmige Studie VITAL (9766-CL-0103) zeigt die deskriptiven Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität, Klinisches

Ansprechen (beurteilt durch den Prüfarzt oder DRC) und unerwünschte Ereignisse für erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung³⁷.

Die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 betrug unter den Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung (mITT-Aspergillus-Population) 12,5% bzw. 25% bis Tag 84.

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des Prüfarztes von 62,5%, der Patienten zum Behandlungsende erreicht. Nach Beurteilung des DRC wurde das klinische Ansprechen von 56,5% der Patienten der mITT-Aspergillus-Population zum Behandlungsende erreicht.

Es traten bei allen Patienten der mITT-Aspergillus-Population unerwünschte Ereignisse auf. Der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betrug 79,2%. Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, traten bei 37,5% der Patienten auf. Bei 20,8% der Patienten der mITT-Aspergillus-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung zum Studienabbruch.

Da es sich bei der Studie VITAL (9766-CL-0103) um eine einarmige Studie handelt können nur deskriptive und keine quantifizierbaren Aussagen hinsichtlich der Ergebnisse gemacht werden.

Insgesamt können die Ergebnisse der Studie VITAL (9766-CL-0103) mit Ergebnissen der Studie SECURE (9766-CL-0104) für Patienten unter Isavuconazol-Behandlung für die dargestellten Endpunkte als vergleichbar angesehen werden. Daraus kann geschlossen werden, dass Isavuconazol (Cresemba®) eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung wie bei Patienten mit invasiver Aspergillose ohne Nierenfunktionsstörung zeigt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Isavuconazol (Cresemba®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1

³⁷ Im vorliegenden Dossier sind die Ergebnisse für die gesamte mITT-Aspergillus-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) (n=24) dargestellt. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit invasiver Aspergillose und mit einer Nierenfunktionsstörung (n=20) sowie für Patienten mit invasiver Aspergillose und ohne Nierenfunktionsstörung (n=4) sind dem Studienbericht der Studie VITAL (9766-CL-0103) zu entnehmen [5].

Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzen für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Mit der Zulassungsstudie SECURE (9766-CL-0104) liegt eine randomisiert kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit niedrigem Verzerrungspotential und hoher Evidenzstufe (1b) vor. Bei der Endpunkterhebung wurden adäquate Maßnahmen getroffen, um das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene niedrig zu halten. Die in dieser Studie erhobenen Daten weisen eine eindeutige Effektrichtung bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) auf.

Ferner wurde im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Studie VITAL (9766-CL-0103), die als eine einarmige Studie mit einer geringen Patientenzahl ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist, dargestellt. Die Ergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der dargestellten Endpunkte sind vergleichbar.

Die Studienmethodik und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse sind in den Anhängen 4-E und 4-F im Detail dokumentiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

In der nachfolgenden Tabelle 4-3 ist eine Übersicht der Einzelergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104), aus denen sich der Zusatznutzen für die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet A ableitet, dargestellt.

Die Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde in 102 Zentren weltweit in Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik durchgeführt. Von den insgesamt 516 behandelten Patienten waren 402 Patienten (74,0%) vom kaukasischen Typ. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Studie VITAL (9766-CL-0103), wurde in 34 Zentren weltweit in Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik durchgeführt. Von den insgesamt 146 behandelten Patienten waren 108 Patienten (74,0 %) vom kaukasischen Typ. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Tabelle 4-75: Einzelergebnisse aus der Studie SECURE, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten)

Endpunkt	Relevante Studien- population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	[95 % KI]	p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
Mortalität ^a						
Gesamt mortalität bis einschließlich Tag 42	ITT	RR: 0,923	[0,649; 1,313]	0,656		kein Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,841	[0,505; 1,402]	0,507		
Gesamt mortalität bis einschließlich Tag 84	ITT	RR: 0,938	[0,720; 1,220]	0,631		
	myITT	RR: 0,788	[0,541; 1,148]	0,214		
Morbidität ^b						
Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt zum Behandlungsende	ITT	RR: 0,963	[0,854; 1,086]	0,540		kein Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,949	[0,781; 1,153]	0,596		
Klinisches Ansprechen/ DRC zum Behandlungsende	ITT	RR: 1,018	[0,893; 1,162]	0,785		
	myITT	RR: 0,998	[0,815, 1,222]	0,986		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
keine Daten erhoben					-	-
Unerwünschte Ereignisse ^a						
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,976	[0,948; 1,005]	0,102	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,977	[0,935; 1,022]	0,317		
Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Tag	Safety myITT	RaR: 0, 805 RaR: 0,713	[0,688; 0,941] [0,568; 0,895]	0,006 0,004		
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,906	[0,775; 1,060]	0,220		
	myITT	RR: 0,878	[0,716; 1,076]	0,210		
Patienten mit mindestens einem mittleren oder schweren unerwünschten Ereignis	Safety	RR: 0,916	[0,853; 0,984]	0,017		
	myITT	RR: 0,922	[0,839; 1,014]	0,094		
Anzahl der unerwünschten Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0,792	[0,644; 0,973]	0,026		
	myITT	RaR: 0,728	[0,543; 0,978]	0,035		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches	Safety	RR: 0, 709	[0,596; 0,843]	<0,001		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Relevante Studien-population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	[95 % KI]	p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen	
im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht	myITT	RR: 0,629	[0,482; 0,820]	<0,001			
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Studienabbruch führte	Safety myITT	RR: 0,632 RR: 0,743	[0,435; 0,918] [0,448; 1,232]	0,016 0,249			
Unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen ^a							
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Safety myITT	RR: 0,788 RR: 0,821	[0,630; 0,985] [0,593; 1,137]	0,036 0,235			
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Augenerkrankungen	Safety myITT	RR: 0,570 RR: 0,538	[0,400; 0,811] [0,323; 0,895]	0,002 0,017			
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis der Systemorganklasse Erkrankung der Leber	Safety myITT	RR: 0,552 RR: 0,761	[0,342; 0,890] [0,379; 1,527]	0,015 0,442			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Psychiatrische Ereignisse	Safety myITT	RR: 0,931 RR: 0,794	[0,713; 1,217] [0,557; 1,133]	0,601 0,203	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen	
Augentoxizität	Safety myITT	RR: 0,492 RR: 0,604	[0,301; 0,805] [0,293; 1,244]	0,005 0,171			
Torsade de Pointes	Safety myITT	RR: 0,796 RR: 0,958	[0,413; 1,531] [0,441; 2,082]	0,494 0,913			
Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle	Safety myITT	RR: 2,771 RR: 3,512	[0,894; 8,590] [0,399; 30, 95]	0,077 0,258			
Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)	Safety myITT	RR: 1,008 RR: 0,439	[0,295; 3,439] [0,040; 4,775]	0,990 0,499			
Akute Pankreatitis	Ist in der Studie nicht aufgetreten						
Unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation							
Unerwünschte Ereignisse	BMT ^c	RR: 0,436	[0,179; 1,06]	0,067	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung	beträchtlicher Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	BMT ^c	RR: 0,315	[0,034; 2,929]	0,310			
Unerwünschte Ereignisse	BMT ^c	RR: 0,472	[0,151; 1,473]	0,196			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Relevante Studien-population	Effektschätzer SECURE (9766-CL-0104)	[95 % KI]	p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
des mittleren oder schweren Schweregrades					anderer Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	BMT ^c	RR: 0,105	[0,014; 0,799]	0,030		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	BMT ^c	RR: 0,135	[0,007; 2,552]	0,182		
RR=Relatives Risiko; RaR=Rate Ratio (die Angaben zur Berechnung sind im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt) ^a : Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba [®]) an. ^b : Die Effektschätzer >1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba [®]) an. ^c : Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation (für detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.2.1)						

Isavuconazol (Cresemba®) zeigt im Vergleich zu Voriconazol ein insgesamt besseres Sicherheitsprofil. Es treten also unter Isavuconazol (Cresemba®) bei signifikant weniger Patienten als unter der Behandlung mit dem Therapiestandard Voriconazol spezifische Nebenwirkungen auf.

Das betrifft insbesondere die Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, und eben diese im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ in der Fachinformation zu Voriconazol beschrieben sind:

„Nebenwirkungen an der Haut

In seltenen Fällen wurde über exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom bei Anwendung von Azol-Antimykotika berichtet.

Des Weiteren werden eine engmaschige Überwachung und gar der Abbruch der Voriconazol-Therapie empfohlen, wenn ein Patient einen Hautausschlag entwickelt oder wenn die Schädigung fortschreitet. Unter Voriconazol kann es darüber hinaus zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie kommen.

Nebenwirkungen am Auge

Es wurde über anhaltende Nebenwirkungen am Auge, einschließlich verschwommenen Sehens, Optikusneuritis und Papillenödem, unter Voriconazol-Behandlung berichtet.

Erkrankungen der Leber

In klinischen Studien mit Voriconazol kam es gelegentlich zu Fällen schwerer Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis, Cholestase und fulminanten Leberversagens, auch mit tödlichem Ausgang). Fälle von Leberfunktionsstörungen wurden vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (vorwiegend bei malignen hämatologischen Erkrankungen) beobachtet. Vorübergehende Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis und Gelbsucht, traten bei Patienten ohne sonstige erkennbare Risikofaktoren auf.

Patienten, die mit Voriconazol behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Wenn die Leberfunktionswerte deutlich ansteigen, sollte die Therapie mit Voriconazol abgebrochen werden, es sei denn, die medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten rechtfertigt eine Weiterführung.“

Voriconazol (Vfend®) zeigt wesentliche klinisch relevante Risiken auf. So wurde zu Voriconazol ein Informationsbrief versendet, da ein mögliches Risiko des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen der Haut bei Patienten besteht, die Vfend® (Voriconazol) in der Langzeittherapie erhalten [7]. Desweiteren wurde Voriconazol (Vfend®) vom BfArM zur Erstellung von weiteren Schulungsmaterialien beauftragt [8]

Da Isavuconazol (Cresemba®) gerade in den Systemorganklassen, in denen für die Anwendung von Voriconazol Warnhinweise gelten, ein besseres Sicherheitsprofil aufweist, wird dem behandelnden Arzt durch die Zulassung und Markteinführung von Isavuconazol (Cresemba®) eine Möglichkeit zu einem breiteren Therapieeinsatz für Patienten mit invasiver Aspergillose eröffnet.

Besonderer Zusatznutzen für Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

Die Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation und invasiver Aspergillose stellen ein klinisch besonders betroffenes Kollektiv dar, welches ein hohes Lebertoxizitätsrisiko aufweist. Unter der Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba®) treten bei diesen Patienten signifikant weniger arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu dem Therapiestandard Voriconazol auf, was eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten bedeutet.

Besonderer Zusatznutzen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol

Isavuconazol (Cresemba®) erlaubt einen uneingeschränkten Einsatz von sowohl oralen als auch intravenösen Darreichungsformen bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung. Hieraus resultiert ein therapeutischer Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol, da letzteres intravenös nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Arzt bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden darf. Dies beruht auf dem Löslichkeitsvermittler Cyclodextrin (SBECD) in der intravenösen Formulierung von Voriconazol, welcher potentiell nephrotoxisch ist und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erheblicher Akkumulation führen kann.

Diesbezüglich enthält die Voriconazol Fachinformation die folgenden Einschränkungen [6]:

Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min) kommt es zu einer Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD. Diese Patienten sollten vorzugsweise mit oralem Voriconazol behandelt werden, es sei denn, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung bei einem derartigen Patienten die intravenöse Gabe von Voriconazol begründet. Die Serumkreatininwerte sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden, und im Falle eines Anstiegs sollte der Wechsel zur oralen Voriconazol-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Voriconazol wird mit einer Clearance von 121ml/min hämodialysiert. In einer 4-stündigen Hämodialyse wird Voriconazol nicht ausreichend eliminiert, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen.

Das intravenöse Vehikel SBECD wird mit einer Clearance von 55ml/min hämodialysiert.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Nebenwirkungen an den Nieren*

Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische

Arzneimittel und leiden an Begleiterkrankungen, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen können (siehe Abschnitt 4.8).

Kontrolle der Nierenfunktionsparameter

Die Patienten müssen im Hinblick auf das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen überwacht werden. Dies sollte Laboruntersuchungen, vor allem Serumkreatinin, einschließen.

Isavuconazol dagegen ist ein stark wasserlösliches Prodrug und die intravenöse Formulierung von Isavuconazol enthält kein Cyclodextrin und keine anderen potentiell nephrotoxischen Inhaltsstoffe.

Weitere Aspekte, die zum Zusatznutzen beitragen

Zusätzlich tragen folgende therapeutische Eigenschaften von Isavuconazol (Cresemba®) zum bisher nicht erreichten therapierelevanten Nutzen bei:

- Isavuconazol (Cresemba®) ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Lineare pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit, was eine zuverlässige Dosisbestimmung erlaubt und deshalb das Risiko von Wechselwirkungen und das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert.
- Die intravenöse und die orale Gabe sind untereinander austauschbar, sodass eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform uneingeschränkt möglich ist, wenn dies klinisch indiziert ist.
- Geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva im Vergleich zu Voriconazol, und damit verringertes Risiko für Immunsuppressiva-vermittelte Toxizität oder von Transplantatabstoßungsreaktionen bei immunsupprimierten Patienten.

Bewertung durch das COMP

Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt, da es sich hierbei um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Der Orphan Drug Status ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel zur Behandlung von invasiver Aspergillose zugelassen sind. Daher muss Isavuconazol (Cresemba®) gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden einen erheblichen Nutzen, das heißt einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten aufweisen, um den Orphan Drug Status zu erlangen.

Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur am 11.07.2014 durch die Opinion on Orphan Designation im Vergleich zu Voriconazol bei Patienten mit invasiver Aspergillose bestätigt [9]. In der Sitzung vom 1.-3. September 2015

stellte das COMP fest, dass der wesentliche Vorteil von Isavuconazol (Cresemba®) in einem verbesserten Sicherheitsprofil besteht, insbesondere in der Minimierung des Hepatotoxizitätsrisikos in den betroffenen Patienten, welches das Hauptproblem der zur Behandlung von invasiver Aspergillose zugelassenen Arzneimitteln ist [10].

Fazit

Die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) legt fest, wann ein beträchtlicher Zusatznutzen für ein zu bewertendes Arzneimittel vorliegt.

Nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse der Studie SECURE (9766-CL-0104) zeigen, dass Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber dem Therapiestandard Voriconazol eine relevante Vermeidung folgender schwerwiegender Nebenwirkungen aufzeigt:

- Numerische Vorteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, auch wenn nicht signifikant (RR=0,906; p=0,220)

Darüber hinaus liegt unter Isavuconazol-Behandlung eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen vor:

- Eine signifikant geringere Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient pro Tag unter Isavuconazol-Behandlung (RR=0,805; p=0,006).
- Eine signifikant geringere Anzahl der Patienten hat Nebenwirkungen in den 3 Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes“ (RR=0,788; p=0,036), „Augenerkrankungen“ (RR=0,570; p=0,002) und „Lebererkrankungen“ (RR=0,552; p=0,015) gegenüber Voriconazol. Hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen von großer klinischer Relevanz, denn es sind bekannte Nebenwirkungen von Azol-Antimykotika, die im Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahme für die Anwendung“ der Fachinformation zu Voriconazol aufgeführt sind.
- Numerische Vorteile gegenüber Voriconazol hinsichtlich der unerwünschter Ereignisse in 16 weiteren von 24 Systemorganklassen.
- Signifikante Vorteile hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) (RR=0,916; p=0,017).

- Signifikante Vorteile hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) (RR=0,632; p=0,016).
- Signifikante Vorteile hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) (RR=0,709; p<0,001). Die unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie sind in dem relevanten Anwendungsgebiet A aus Sicht der Nutzenbewertung besonders bedeutsam, da es sich bei der zu behandelnden Population um Patienten mit schweren Komorbiditäten (häufig onkologische Grunderkrankungen) handelt, die demnach zahlreichen Nebenwirkungen ihrer Komedikationen ausgesetzt sind³⁸.
- Bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation, hatte eine geringere Anzahl der Patienten ein unerwünschtes Ereignis der Leber, welches im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist signifikant zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) (RR=0,105; p=0,030).

Zusätzlich tragen folgende therapeutische Eigenschaften von Isavuconazol (Cresemba®) zum bisher nicht erreichten therapierelevanten Nutzen bei:

- Einsatz einer auf Wirksamkeit und Sicherheit geprüften intravenösen Formulierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung
- Isavuconazol (Cresemba®) ist sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies wirksam. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- lineare pharmakologische Eigenschaften und Bioverfügbarkeit, was eine zuverlässige Dosisbestimmung erlaubt und deshalb das Risiko von Wechselwirkungen und das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert
- Isavuconazol (Cresemba®) hat ein deutlich geringeres Wechselwirkungspotential mit Immunsuppressiva, welche über Cytochrom P450 3A4/5 metabolisiert werden, woraus ein geringeres Risiko für Abstoßungsreaktionen oder Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten resultiert, einer wesentlichen Risikogruppe für die Ausprägung der invasiven Aspergillose.

Die obere Aufzählung zeigt, dass Isavuconazol (Cresemba®) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufweist, insbesondere hinsichtlich der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsamer Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

³⁸ Betrachtet man die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, so sind diese Ergebnisse zur Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®) weniger geeignet, da diese Zahlen auch unerwünschte Ereignisse der zahlreichen Komedikationen widerspiegeln.

Damit sind die Voraussetzungen von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV für Isavuconazol (Cresemba®) erfüllt und es ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die gesamte Population im Anwendungsgebiet A „Invasive Aspergillose“.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich vorgenommen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet invasive Aspergillose wurden Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie SECURE (9766-CL-0104) im Abschnitt 4.3.1 präsentiert. Somit liegt für das relevante Anwendungsgebiet Evidenz höchster Stufe vor.

Ferner wurden ergänzend Ergebnisse für eine Teilpopulation der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) im Abschnitt 4.3.2.3 vorgestellt. Es handelte sich hierbei um Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung hatten und vor der Teilnahme an der Studie SECURE (9766-CL-0104) ausgeschlossen waren. In der Studie SECURE (9766-CL-0104) wurde die Wirksamkeit von Isavuconazol (Cresemba®) gegenüber Voriconazol verglichen. Zur Herstellung der intravenösen Formulierung von Voriconazol ist Cyclodextrin (SBECD) erforderlich. Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min) kann es zu erheblicher Akkumulation des intravenösen Vehikels (SBECD) kommen, was nephrotoxisch wirken kann. Die Verabreichung von Voriconazol ist bei diesen Patienten eingeschränkt, sodass die Randomisierung auf Voriconazol und somit auch die Teilnahme an der Studie SECURE (9766-CL-0104) nicht möglich ist.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Es lagen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁹, Molenberghs 2010⁴⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006⁴¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten

³⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

⁴⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

⁴¹ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006⁴²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt. Im Dossier wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Kürzel	Genaue Benennung der Quelle	Studie
SECURE (9766-CL-0104)	Studienbericht [16]	Isavuconazole (BAL8557) for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis
VITAL (9766-CL-0104)	Studienbericht [5]	Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi (VITAL)

⁴² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Basilea Pharmaceutica International Ltd. (2015): Zusätzliche Analysen zu der Studie SECURE (9766-CL-0104).
2. Astellas Global Pharma Development Inc. (2013): Sample Case Report Form - SECURE (9766-CL-0104).
3. Amigues I, Cohen N, Chung D, Seo SK, Plescia C, Jakubowski A, et al. (2010): Hepatic safety of voriconazole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*; 16(1):46-52.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Arzneiverordnungen. 22. Auflage.
5. Astellas Pharma Global Development Inc., Basilea Pharmaceutica International Ltd (2014): Clinical Study Report - Open-Label Study of Isavuconazole in the Treatment of Patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Moulds, Yeasts or Dimorphic Fungi.
6. Pfizer Ltd (2002): Vfend® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Vfend® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer Pharma GmbH (2010): Mitteilung über das mögliche Risiko für das Auftreten von Plattenepithelzellkarzinomen der Haut bei einer Langzeittherapie mit VFEND (Voriconazol). [Zugriff: Oktober 2015]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/info-vfend.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015): Wirkstoffe und Warenzeichen, für die die Erstellung von Schulungsmaterialien beauftragt worden ist. [Zugriff: Oktober 2015]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Tabelle-educatmaterial.pdf?__blob=publicationFile&v=13.
9. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. [Zugriff: 07.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169890.pdf.
10. European Medicines Agency (2015): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 1-3 September 2015. [Zugriff: 25.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500195986.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-043/044 - Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose/der Mukormykose.

12. Deutsches Cochrane-Zentrum (2013): Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien. [Zugriff: 12.08.2015]. URL: http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdf.
13. European Medicines Agency (2010): Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease. [Zugriff: 31.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/05/WC500090118.pdf.
14. Astellas Pharma Global Development Inc. (2013): Statistical Analysis Plan - A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. (9766-CL-0104).
15. Astellas Pharma Inc, Basilea Pharmaceutica International Ltd (2006): NCT00412893 - Isavuconazole (BAL8557) for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis Stand des Eintrags: 05.06.2015. Zugriff: 01.09.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412893>
16. Astellas Pharma Global Development Inc., Basilea Pharmaceutica Ltd (2014): Clinical Study Report - A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi.
17. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. (2008): Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 46:1813-21.
18. Astellas Pharma Inc (2008): NCT00634049 - Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi (VITAL) Zugriff: 01.09.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634049?term=9766-CL-0103&rank=1>
19. Basiela Medical Ltd., Quintiles GmbH (2013): Sample Case Report Form - VITAL (9766-CL-0103).
20. Astellas Pharma Global Development Inc. (2013): Statistical Analysis Plan - Open label study of Isavuconazole in the treatment of patients with aspergillosis and renal impairment or of patients with fungal disease caused by rare molds, yeast or dimorphic fungi (9766-CL-0103).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁴³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

⁴³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-77: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.09.2015	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2015 Week 37	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong ⁴⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isavuconazo*.mp.	286
2	invasive.mp.	376054
3	aspergill*.mp.	68701
4	#1 AND #2 AND #3	77
5	random:.tw. OR placebo:.mp. OR double-blind:.tw.	1244434
6	#5 AND #6	18

Sie Suche in EMBASE ergab insgesamt 18 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

⁴⁴ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Tabelle 4-78: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.09.2015	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 2 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 16, 2015, Daily Update September 16, 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong ⁴⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isavuconazo*.mp.	110
2	BAL8557.mp.	9
3	BAL 8557.mp.	5
4	#1 OR #2 OR #3	114
5	invasive.mp.	249435
6	aspergill*.mp.	47581
7	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	685613
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7	3

Sie Suche in MEDLINE ergab insgesamt 3 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

⁴⁵ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Tabelle 4-79: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.09.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isavuconazo*	2
2	BAL8557	3
3	#1 OR #2	4

Sie Suche in Cochrane ergab insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-80: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.10.2015	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2015 October 14	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isavuconazo*.mp.	294
2	invasive.mp.	379994
3	aspergill*.mp.	69085
4	#1 AND #2 AND #3	81

Sie Suche in EMBASE ergab insgesamt 81 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Tabelle 4-81: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.10.2015	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 2 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 14, 2015, Daily Update October 14, 2015	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isavuconazo*.mp.	109
2	BAL8557.mp.	9
3	BAL 8557.mp.	5
4	#1 OR #2 OR #3	113
5	invasive.mp.	250457
6	aspergill*.mp.	47703
7	#4 AND #5 AND #6	24

Sie Suche in MEDLINE ergab insgesamt 24 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Tabelle 4-82: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.10.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isavuconazo*	2
2	BAL8557	3
3	#1 OR #2	4

Sie Suche in Cochrane ergab insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-83: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
Treffer	37

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergab insgesamt 37 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie SECURE (9766-CL-0104; NCT00412893), die im Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Die übrigen 36 Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-84: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EU Clinical Trials Register.

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.08.2015
Suchstrategie	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
Treffer	5

Die Suche in EU Clinical Trials Register ergab insgesamt 5 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie SECURE (9766-CL-0104; EudraCT 2006-003868-59), die im Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Die übrigen 4 Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-85: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
Treffer	58 Treffer zu 33 Studien

Die Suche in WHO International Clinical Trials Registry Platform ergab insgesamt 58 Treffer zu 33 Studien. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie SECURE 9766-CL-0104 (EUCTR2006-003868-59-BE), die im Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Die übrigen 32 Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-86: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Pharmnet.Bund.

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	isavuconazole[Textfelder]
Treffer	2

Die Suche in Pharmnet.Bund ergab insgesamt 2 Treffer. Unter den beiden Treffern befand sich auch die relevante Studie SECURE (9766-CL-0104; EudraCT 2006-003868-59), die im

Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Der übrige Treffer erfüllte nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-87: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in clinicaltrials.gov.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
Treffer	37

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab insgesamt 37 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie VITAL (9766-CL-0103; NCT00634049), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen 36 Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Tabelle 4-88: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in EU Clinical Trials Register.

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.08.2015
Suchstrategie	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
Treffer	5

Die Suche in EU Clinical Trials Register ergab insgesamt 5 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie VITAL (9766-CL-0103; 2006-005003-33), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen 4 Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Tabelle 4-89: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
Treffer	58 Treffer zu 33 Studien

Die Suche in WHO International Clinical Trials Registry ergab insgesamt 58 Treffer zu 33 Studien. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie VITAL (9766-CL-0103; EUCTR2006-005003-33-GB), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen 32 Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Tabelle 4-90: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) zur Behandlung der invasiven Aspergillose in Pharmnet.Bund.

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	isavuconazole[Textfelder]
Treffer	2

Die Suche in Pharmnet.Bund ergab insgesamt 2 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie VITAL (9766-CL-0103; 2006-005003-33), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Der übrige Treffer erfüllte nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-7.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Treffer sind alphabetisch nach Titel sortiert.

Tabelle 4-91: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 14C-labeled Isavuconazole Following a Single Oral Dose of 14C-labeled Prodrug Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Healthy Male Subjects. 2013	NCT01813461	A5
2	Drug-drug Interaction Study Between Lopinavir/Ritonavir and Isavuconazole. 2012	NCT01660477	A1
3	Drug Interaction Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01657838	A1
4	Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. 2012	NCT01657890	A5
5	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. 2012	NCT01555918	A1
6	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Methadone. 2012	NCT01582425	A5
7	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. 2013	NCT01884636	A5
8	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Digoxin	NCT01582412	A5
9	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711827	A5
10	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Warfarin in Healthy Male Subjects. 2012	NCT01657825	A5
11	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. 2012	NCT01635972	A5
12	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. 2012	NCT01635946	A5
13	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus in Healthy Subjects. 2013	NCT01809860	A5
14	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. 2013	NCT01884558	A5
15	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. 2012	NCT01597986	A5
16	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. 2012	NCT01535547	A5
17	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Dose of Pyridinylmethyl-14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. 2014	NCT02059590	A5
18	Isavuconazole (BAL8557) in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections. 2006	NCT00413218	A1
19	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. 2011	NCT01406171	A5
20	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. 2011	NCT01494597	A5
21	Study of the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac	NCT01565720	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Repolarization. 2012		
22	A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711489	A5
23	Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi (VITAL). 2008	NCT00634049	A5
24	Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2012	NCT01555866	A1
25	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2014	NCT02128893	A1
26	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01651325	A5
27	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of an Antifungal in Patients Undergoing Chemotherapy. 2006	NCT00413439	A5
28	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. 2014	NCT02128321	A5
29	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible Gene Transfer. 2007	NCT00533572	A5
30	Suprascapular and Axillary Blocks Versus Interscalene Block for Shoulder Surgery (PASS). 2015	NCT02517437	A1
31	Oxaliplatin and Capecitabine on Top of Sorafenib Versus Sorafenib Alone in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients (SECOX). 2010	NCT01245582	A1
32	Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). 2012	NCT01705756	A1
33	Lume Lung 2 : BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. 2008	NCT00806819	A1
34	⁸⁹ Zr-J591 Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody in Patients With Glioblastoma Multiforme. 2015	NCT02410577	A5
35	HIV Acquired Lipodystrophy (HAL) Classification, Measurement and Fat Response to Thiazolidinedione (TZD) (Pioglitazone). 2009	NCT01023620	A5
36	Aminophylline for Patients With Post-Dural Puncture Headache. 2015	NCT02522013	A1

Tabelle 4-92: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Open label study of isavuconazole in the treatment of patients with aspergillosis and renal impairment or of patients with invasive fungal disease caused by rare moulds, yeasts or dimorphic fungi. 2006	EudraCT 2006-005003-33	A5
2	A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections. 2006	EudraCT 2006-003951-18	A1
3	A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the effects of Levetiracetam on membrane excitability properties of afferent myelinated and unmyelinated fibers and change in neuropathic pain in patients with painful traumatic nerve injury. 2004	EudraCT 2004-002114-11	A1
4	Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. 2005	EudraCT 2005-005294-30	A5

Tabelle 4-93: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Novel Combination of Suprascapular & Axillary Nerve Blocks Versus Conventional Interscalene Brachial Plexus Block for Pain Relief Following Shoulder Surgery: A Multi-centre Randomized, Patient & Assessor Blinded, Non-inferiority Trial. 2015	NCT02517437	A1
2	A Phase 1 Randomized Open Label, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2014	NCT02128893	A1
3	A Phase 1 Open Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. 2014	NCT02128321	A5
4	A Phase 1 Open-Label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After A Single Intravenous Dose of 14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. 2014	NCT02059590	A5
5	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. 2013	NCT01884558	A5
6	A Phase 1, Open- Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. 2013	NCT01884636	A5
7	A Phase 1 Open-Label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Isavuconazole After a Single Oral Dose of 14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. 2013	NCT01813461	A5
8	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects. 2013	NCT01809860	A5
9	A Phase 1, Open-label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711827	A5
10	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711489	A5
11	A Randomized Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. 2012	NCT01705756	A1
12	A Phase 1, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Lopinavir/Ritonavir and the Effects of Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01660477	A1
13	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Warfarin in Healthy Male Subjects. 2012	NCT01657825	A5
14	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Arm, Parallel Group Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy	NCT01657838	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Adult Subjects. 2012		
15	A Phase 1, Open Label, Parallel Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. 2012	NCT01657890	A1
16	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01651325	A5
17	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Bupropion. 2012	NCT01635972	A5
18	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Atorvastatin. 2012	NCT01635946	A5
19	A Phase 1, Open Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. 2012	NCT01597986	A5
20	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Digoxin in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01582412	A5
21	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Methadone in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01582425	A5
22	A Phase 1, Randomized, Double Blind, Placebo and Active Controlled, Parallel Study to Evaluate the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01565720	A1
23	A Phase I, Open-Label, Single and Multiple Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. 2012	NCT01555918	A1
24	A Phase 1 Open Label, 2 Part, Parallel Group Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2012	NCT01555866	A1
25	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tacrolimus: A Phase 1, Open Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects. 2011	NCT01535547	A5
26	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Cyclosporine: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects. 2011	NCT01494597	A5
27	A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole and Midazolam After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects. 2011	NCT01406171	A5
28	A Randomized Phase III Study of Oxaliplatin (Eloxatin) and Capecitabine on Top of Sorafenib Versus Sorafenib Alone as First-line Palliative Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. 2010	NCT01245582	A1
29	Open label study of isavuconazole in the treatment of patients with	EUCTR2006-	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	aspergillosis and renal impairment or of patients with invasive fungal disease caused by rare moulds, yeasts or dimorphic fungi. 2007	005003-33-GB	
30	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible Gene Transfer. 2007	NCT00533572	A5
31	A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections. 2006	EUCTR2006-003951-18-BE	A1
32	Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. 2006	EUCTR2005-005294-30-DE	A5

Tabelle 4-94: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Open label study of isavuconazole in the treatment of patients with aspergillosis and renal impairment or of patients with invasive fungal disease caused by rare moulds, yeasts or dimorphic fungi. 2006	EudraCT 2006-005003-33	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-95: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 14C-labeled Isavuconazole Following a Single Oral Dose of 14C-labeled Prodrug Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Healthy Male Subjects. 2013	NCT01813461	A1
2	Drug-drug Interaction Study Between Lopinavir/Ritonavir and Isavuconazole. 2012	NCT01660477	A1
3	Drug Interaction Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01657838	A1
4	Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. 2012	NCT01657890	A1
5	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. 2012	NCT01555918	A1
6	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Methadone. 2012	NCT01582425	A1
7	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. 2013	NCT01884636	A1
8	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Digoxin	NCT01582412	A1
9	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711827	A1
10	Isavuconazole (BAL8557) for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis. 2006	NCT00412893	A1
11	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Warfarin in Healthy Male Subjects. 2012	NCT01657825	A1
12	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. 2012	NCT01635972	A1
13	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. 2012	NCT01635946	A1
14	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus in Healthy Subjects. 2013	NCT01809860	A1
15	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. 2013	NCT01884558	A1
16	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. 2012	NCT01597986	A1
17	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. 2012	NCT01535547	A1
18	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Dose of Pyridinylmethyl-14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. 2014	NCT02059590	A1
19	Isavuconazole (BAL8557) in the Treatment of Candidemia and Other	NCT00413218	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Invasive Candida Infections. 2006		
20	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. 2011	NCT01406171	A1
21	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. 2011	NCT01494597	A1
22	Study of the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization. 2012	NCT01565720	A1
23	A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711489	A1
24	Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2012	NCT01555866	A1
25	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2014	NCT02128893	A1
26	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01651325	A1
27	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of an Antifungal in Patients Undergoing Chemotherapy. 2006	NCT00413439	A1
28	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. 2014	NCT02128321	A1
29	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible Gene Transfer. 2007	NCT00533572	A1
30	Suprascapular and Axillary Blocks Versus Interscalene Block for Shoulder Surgery (PASS). 2015	NCT02517437	A1
31	Oxaliplatin and Capecitabine on Top of Sorafenib Versus Sorafenib Alone in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients (SECOX). 2010	NCT01245582	A1
32	Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). 2012	NCT01705756	A1
33	Lume Lung 2 : BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. 2008	NCT00806819	A1
34	⁸⁹ Zr-J591 Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody in Patients With Glioblastoma Multiforme. 2015	NCT02410577	A1
35	HIV Acquired Lipodystrophy (HAL) Classification, Measurement and Fat Response to Thiazolidinedione (TZD) (Pioglitazone). 2009	NCT01023620	A1
36	Aminophylline for Patients With Post-Dural Puncture Headache. 2015	NCT02522013	A1

Tabelle 4-96: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections. 2006	EudraCT 2006-003951-18	A1
2	A phase III, double blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of BAL8557 versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by Aspergillus species or other filamentous fungi. 2006	EudraCT 2006-003868-59	A1
3	A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the effects of Levetiracetam on membrane excitability properties of afferent myelinated and unmyelinated fibers and change in neuropathic pain in patients with painful traumatic nerve injury. 2004	EudraCT 2004-002114-11	A1
4	Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. 2005	EudraCT 2005-005294-30	A1

Tabelle 4-97: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Novel Combination of Suprascapular & Axillary Nerve Blocks Versus Conventional Interscalene Brachial Plexus Block for Pain Relief Following Shoulder Surgery: A Multi-centre Randomized, Patient & Assessor Blinded, Non-inferiority Trial. 2015	NCT02517437	A1
2	A Phase 1 Randomized Open Label, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2014	NCT02128893	A1
3	A Phase 1 Open Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. 2014	NCT02128321	A1
4	A Phase 1 Open-Label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After A Single Intravenous Dose of 14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. 2014	NCT02059590	A1
5	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. 2013	NCT01884558	A1
6	A Phase 1, Open- Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. 2013	NCT01884636	A1
7	A Phase 1 Open-Label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Isavuconazole After a Single Oral Dose of 14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. 2013	NCT01813461	A1
8	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects. 2013	NCT01809860	A1
9	A Phase 1, Open-label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711827	A1
10	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01711489	A1
11	A Randomized Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. 2012	NCT01705756	A1
12	A Phase 1, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Lopinavir/Ritonavir and the Effects of Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01660477	A1
13	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Warfarin in Healthy Male Subjects. 2012	NCT01657825	A1
14	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Arm, Parallel Group Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy	NCT01657838	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Adult Subjects. 2012		
15	A Phase 1, Open Label, Parallel Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. 2012	NCT01657890	A1
16	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01651325	A1
17	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Bupropion. 2012	NCT01635972	A1
18	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Atorvastatin. 2012	NCT01635946	A1
19	A Phase 1, Open Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. 2012	NCT01597986	A1
20	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Digoxin in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01582412	A1
21	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Methadone in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01582425	A1
22	A Phase 1, Randomized, Double Blind, Placebo and Active Controlled, Parallel Study to Evaluate the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01565720	A1
23	A Phase I, Open-Label, Single and Multiple Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. 2012	NCT01555918	A1
24	A Phase 1 Open Label, 2 Part, Parallel Group Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2012	NCT01555866	A1
25	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tacrolimus: A Phase 1, Open Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects. 2011	NCT01535547	A1
26	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Cyclosporine: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects. 2011	NCT01494597	A1
27	A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole and Midazolam After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects. 2011	NCT01406171	A1
28	A Randomized Phase III Study of Oxaliplatin (Eloxatin) and Capecitabine on Top of Sorafenib Versus Sorafenib Alone as First-line Palliative Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. 2010	NCT01245582	A1
29	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible	NCT00533572	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Gene Transfer. 2007		
30	A phase III, double blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of BAL8557 versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by Aspergillus species or other filamentous fungi. 2011	EUCTR2006-003868-59-BE	A1
31	A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections. 2006	EUCTR2006-003951-18-BE	A1
32	Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. 2006	EUCTR2005-005294-30-DE	A1

Tabelle 4-98: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	A phase III, double blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of BAL8557 versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by Aspergillus species or other filamentous fungi. 2006	EudraCT 2006-003868-59	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SECURE (9766-CL-0104)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich der Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 unter der Behandlung mit Isavuconazol gegenüber Voriconazol bei Patienten mit invasiven Pilzkrankungen (IFD) verursacht durch Aspergillus-Arten oder andere Fadenpilze.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Das war eine Phase III, randomisierte (1: 1), multizentrische, doppelblinde, Nicht-Unterlegenheits-, Vergleichsgruppenstudie von Isavuconazol gegenüber Voriconazol.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung 1-3: - DRC-Beurteilung zur Kategorisierung der Diagnose von IFD - Die Ein- / Ausschlusskriterien geändert und weiter präzisiert. - Der primäre Endpunkt wurde geändert, zu Gesamtansprechen an Tag 42 bei Patienten mit IFD, verursacht durch Aspergillus-Arten oder andere Fadenpilze. - Die sekundären Ziele der Studie wurden geändert, um klarzustellen, an welchem Studientag die Endpunkte beurteilt werden sollen (Gesamtansprechen und mykologisches Ansprechen an Tag 42, EOT und Tag 84; Überlebensrate an Tag 42 und Tag 84). Protokolländerung 4 vom 5. November 2010: - Änderungen der Studienziele, Variablen, Kriterien für die Einschluss, geplante Stichprobengröße und Berechnung der Power, Dosierungsschema und den Zeitpunkt der ersten i.v. Erhaltungsdosis - Das primäre Ziel wurde von Gesamtansprechen an Tag 42 auf Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 geändert. - Die primäre Wirksamkeitspopulation wurde auf die Intent-to-treat (ITT) geändert. - Der Stichprobenumfang wurde auf der Grundlage eines Nicht-Unterlegenheitsstudiendesigns mit einer 10 % NIM, einer Gesamtmortalität von 20% unter Voriconazol behandelten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten und 80 % statistische Power für Inferenz neu geschätzt. - Die sekundären Ziele wurden geändert, um die Änderung im primären Ziel zu unterstützen. - Die explorativen Ziele wurden erweitert, um Aussagen über die Studienmedikation und potenziellen Metaboliten zu erhalten. - Ausschlusskriterien wurden aus Sicherheitsgründen überarbeitet, um Patienten mit QT / QTc-Verlängerung, eingeschränkter Leberfunktion oder Nierenfunktionsstörungen für die Studienteilnahme auszuschließen. - Weitere Medikamente wurden auf der Liste der verbotenen Begleitmedikation vermerkt, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. - Eine Augenuntersuchung, bestehend aus der Sehschärfe, Konfrontationsgesichtsfeldprüfung und Farbwahrnehmungstest, wurde zur als Sicherheitsmaßnahmen aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Entweder Patient und / oder bevollmächtigter Vertreter, falls zutreffend, wurde vollständig informiert und gab die freiwillige schriftliche Einverständniserklärung und HIPAA Berechtigung für US-Zentren oder eine gleichwertige Datenschutzsprache nach nationalen Vorschriften ODER Patienten, die nicht in der Lage sind zu schreiben und / oder zu lesen, aber den mündlichen Angaben der Ärzte (oder benannten Vertreter) die mündliche Einwilligung gaben und HIPAA Berechtigung für US bestimmten Zentren oder eine gleichwertige Datenschutzsprache nach nationalen Vorschriften vollständig verstanden und von einer unabhängigen Person schriftlich bezeugten. 2. Fähigkeit und Bereitschaft dem Protokoll zu folgen. 3. Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 4. Weibliche Patienten, die nicht stillend und ohne Risiko für eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwangerschaft aus folgenden Gründen waren: – Postmenopause für mindestens 1 Jahr. – Post-Hysterektomie und / oder post-bilateralen Ovariectomie. Wenn im gebärfähigen Alter, dann hatten die Patientinnen einen negativen Urin- oder Serum- humanes Choriongonadotropin (hCG) Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und verwendeten eine sehr effektive Methode der Empfängnisverhütung während des gesamten Studienverlaufs. Eine zuverlässige sexuelle Abstinenz im Studienverlauf wurde als eine sehr effektive Methode der Empfängnisverhütung für die Zwecke dieser Studie akzeptiert. 5. Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD verursacht durch Aspergillus-Arten oder andere Fadenpilze. Einzelheiten zu den Kriterien für die Beurteilung, ob ein Patient eine nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche IFD, einschließlich Diagnosetests, die Anwesenheit von Wirtsfaktoren, radiologischen / klinischen Merkmalen und mykologische Hinweise, werden im finalen Protokoll hinterlegt [Anhang 13.1.1, Abschnitt 4.2]. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Frauen die schwanger oder stillend waren. 2. Bekannte Vorgeschichte von Allergien, Hypersensitivität oder jeglicher schwerwiegenden Reaktionen auf die Azol-Klasse von Antimykotika oder jeder Komponente der Studienmedikation. 3. Patienten, für die Voriconazol kontraindiziert war, einschließlich kardiovaskulärer Befunde. 4. Patienten mit einem hohen Risiko für eine QT-Verlängerung, wie beispielsweise: – Baseline-Verlängerung der QT-Zeit korrigiert für die Herzfrequenz - Fridericia Formel (QTcF) ≥ 500 ms. – Risikofaktoren für Torsade de

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pointes (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, abnormale Kalium- oder Magnesiumspiegel, die nicht korrigiert werden konnten, jeder instabiler Herzzustand während der letzten 30 Tage oder eine Familiengeschichte von QT oder angeborenen kurz QT-Syndrom). – Die gleichzeitige Verwendung von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern. 5. Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung mit einer der folgenden Anomalien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (kann mit lokalen Labor nochmals überprüft werden): – Gesamt-Bilirubin $\geq 3 \times$ ULN. – ALT oder AST $\geq 5 \times$ ULN. – Patienten mit bekannter Leberzirrhose oder chronischem Leberversagen. 6. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus, Efavirenz, Ritonavir, Astemizol, Cisaprid, Rifampin / Rifampicin, Rifabutin, Mutterkornalkaloide, langwirkenden Barbiturate, Carbamazepin, Pimozid, Chinidin, Neostigmin, Terfenadin, Ketoconazol, Valproinsäure oder Johanniskraut in der 5 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. 7. Patienten mit einer anderen invasiven Pilzinfektion außer Aspergillus-Arten oder anderen Fadenpilzen und Patienten mit Zygomycose / Mukormycose oder <i>Scedosporium prolificans</i>-Infektion, bei denen nicht zu erwarten ist, dass sie auf Voriconazol-Behandlung ansprechen. 8. Patienten mit entweder chronischer Aspergillose, Aspergillom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA). 9. Mikrobiologische Befunde (z. B. virologische) oder eine andere mögliche Erkrankung, die zeitbezogen sind, und eine andere Ätiologie für die klinischen Eigenschaften in Abwesenheit von Anzeichen einer systemischen Pilzinfektion suggeriert. 10. Patienten denen aus irgendeinem Grund innerhalb der 7 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation mehr als 4 Tage kumulativ Itraconazol,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Voriconazol oder Posaconazol verabreicht wurde. – Patienten mit zutreffenden Wirtsfaktoren, die neue Befunde für IFD während der prophylaktischen Therapie entwickeln, für mindestens 14 Tage, entweder mit einem Amphotericin B-Produkt oder einem Echinocandin, waren für die Einschreibung geeignet. – Patienten mit vorheriger Verwendung von Fluconazol, beliebiger Dauer und aus einem beliebigen Grund, waren für die Einschreibung geeignet. 11. Fortgeschrittene HIV-Infektion mit CD4-Zellzahl < 200 oder erworbene Immunschwäche mit syndromdefinierendem Zustand. 12. Alle bekannten oder vermuteten Umstände des Patienten, die die Einhaltung der Protokollanforderungen gefährden oder die genaue Messung der Wirksamkeit behindern, z. B. Neutropenie zu beheben nicht zu erwarten, Patienten mit pilzartiger Endokarditis, Osteomyelitis oder Meningitis, palliative Therapie nur für die Grunderkrankung. 13. Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung, die nach Ansicht des Arztes ein inakzeptables zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt, wenn der Patient an der Studie teilnimmt. 14. Patienten, die zuvor in einer Phase-3-Studie mit Isavuconazol eingeschrieben waren. 15. Behandlung mit jedem Prüfpräparat in einer klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, ausgenommen Open-Label Protokolle. 16. Patienten, die wahrscheinlich keine 30 Tage überleben. 17. Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg. 18. Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung mit einer der folgenden Eigenschaften: – Berechnete Kreatinin-Clearance < 50 ml/min bei Screening – Patienten, die zur Zeit eine Dialyse oder wahrscheinliche Dialyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		während der Verabreichung der Studienmedikation benötigen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 102 Zentren weltweit in Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Isavuconazol und Voriconazol wurden jeweils als i.v.-Infusion für die Anfangsdosis in den ersten 48 bis 24 Stunden verabreicht entweder als i.v.-Infusion oder als orale Kapseln für die Erhaltungsdosen von Tag 3 oder Tag 2 bis zum Behandlungsende (EOT). Während der ersten 48 Stunden wird eine Anfangsdosis von Isavuconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Tag 3: • 0 - 24 Stunden: Drei i.v.-Infusionen jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden • 25 - 48 Stunden: Drei i.v.-Infusionen jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden • Tag 3 bis Behandlungsende (EOT): Erhaltungsdosis von 200 mg i.v. einmal täglich (q.d.) (plus eine Placebo-Infusion etwa alle 12 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten) oder 200 mg orale Dosis q.d. (mit auf Voriconazol abgestimmtes Placebo morgens und abends, um die Verblindung aufrechtzuerhalten). Komparator und die Formulierung: Während der ersten 24 Stunden wird eine Anfangsdosis von Voriconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis: • 0 - 24 Stunden: 6 mg / kg i.v.-Infusion zweimal täglich (b.i.d.) etwa alle 12 Stunden (mit einer Placebo-Infusion alle 6 ± 2 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten). • 24 - 48 Stunden: 4 mg / kg i.v.-Infusion b.i.d. etwa alle 12 Stunden (mit einer Placebo-Infusion 6 ± 2 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten). • Tag 3 bis Behandlungsende (EOT): Erhaltungsdosen von 4 mg / kg i.v. b.i.d. oder orale Dosis b.i.d. (mit auf Isavuconazol abgestimmtes Placebo am Morgen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bedingungen für den Wechsel auf die orale Darreichungsform: Die Umstellung auf eine orale Therapie sollte so früh wie möglich (frühestens ab Tag 3) fortschreitend erfolgen. Gründe für keine Umstellung auf eine orale Therapie müssen dokumentiert werden, z. B. nicht imstande zu schlucken, Magenabpumpung, Bedenken hinsichtlich der ausreichenden Dosierung. Patienten, die von i.v. auf orale Therapie wechseln können jederzeit wieder auf i.v.-Behandlung zurückwechseln, wenn der Arzt es für notwendig erachtet. Eine Messung der Voriconazolkonzentration war nicht erlaubt. Patienten, für die es eine Besorgnis hinsichtlich einer Unterdosierung mit oralem Voriconazol gab, konnten mit einer verblindeten i.v.-Medikation behandelt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich der Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 unter der Behandlung mit Isavuconazol gegenüber Voriconazol bei Patienten mit invasiven Pilzerkrankungen (IFD) verursacht durch Aspergillus-Arten oder andere Fadenpilze. Die sekundären Ziele der Studie waren die Sicherheit und Verträglichkeit während der Behandlung mit Isavuconazol gegenüber Voriconazol zu charakterisieren. Wirksamkeit: • Gesamtansprechen bei EOT und am Tag 84 • Gesamtansprechen am Tag 42, EOT und am Tag 84 bei Patienten mit mykologisch bestätigter LRTD • Gesamtansprechen und mykologisches Ansprechen am Tag 42, EOT und am Tag 84 in der Subpopulationen definiert durch die Stratifizierungsvariablen • Mykologisches Ansprechen am Tag 42, EOT und am Tag 84 • Überlebensrate am Tag 42 und am Tag 84 und mediane Überlebenszeit. Sicherheit: • Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse (UE) • Änderungen der Laboruntersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert • Physiologische Untersuchung • Vitalzeichen • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) Die explorativen Ziele dieser Studie waren: • Die Konzentrations-Zeit-Profile von Isavuconazol und Metabolit(en) zusammenzufassen, wenn es bei Patienten aus der pharmakokinetischen Teilstudie gerechtfertigt war. • Die Charakterisierung von pharmakokinetischen Tiefpunkt-Werten von Isavuconazol und Metabolit(en) sofern gerechtfertigt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das primäre Ziel wurde mit der 4. Protokolländerung vom 5. November 2010¹ von Gesamtansprechen an Tag 42 auf Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 geändert. (Siehe 3b)
7	Fallzahl	Es wurden etwa 510 erwachsene Patienten für die Aufnahme eingeplant. Insgesamt haben 532 Patienten für die Studie eingewilligt. Von denen wurden 527 Patienten randomisiert und zuletzt haben 516 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und wurden in die ITT-Population eingeschlossen.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang wurde basierend auf der Primärvariable (die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42) berechnet. Etwa 255 Patienten pro Gruppe oder etwa 510 Patienten insgesamt mussten eingeschrieben werden, um mindestens eine Power von 80 % zu zeigen und zu gewährleisten, dass die Behandlungsdifferenz zu Gunsten des Komparators nicht größer als 10 % ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalyse:</u> Es wird nicht erwartet, dass die Nicht-Unterlegenheit des primären Ziels mit weniger als der vorgeschlagenen festen Stichprobengröße erreicht wird, und es ist nicht beabsichtigt, das Verfahren vorzeitig bei Nicht-Unterlegenheit zu stoppen. Allerdings wird eine Überprüfung der Wirksamkeitsdaten nach den ersten 180 randomisierten Patienten, die den Tag 42

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erreicht haben oder vor dem Tag 42 ausgeschieden sind. Das Ziel dieser IDSMB (Independent Data and Safety Monitoring Board) Bewertung ist die Studie auf Empfehlung, nur im Hinblick der Aussichtslosigkeit, zu stoppen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von Perceptive Software ausgearbeitet. Die einzelnen Patienten Codes wurden den Prüfzentren über das IVRS oder IWRS zur Verfügung gestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden 1:1 auf Isavuconazol oder Voriconazol randomisiert. Es wurden folgende Stratifizierungen vorgenommen: – geographische Lage (Westeuropa sowie Australien und Neuseeland, Nordamerika und anderen Regionen) – allogene Knochenmarktransplantation (BMT;Status: ja/nein) – unkontrollierte Malignität (Status: ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Sponsor, das Personal der klinischen Forschungsorganisation (CRO), der behandelnde Arzt, Patienten und Studienkoordinator(en) wurden zur Randomisierung der Studienmedikation verblindet. Nur autorisierte unverblindete Personen, beispielsweise der Apotheker oder Ansprechpartner des Studienzentrums, unverblindete Monitore oder unverblindete Sponsor-Teammitglieder, die nicht direkt an der Patientenverwaltung beteiligt waren, waren über die Zuordnung der Studienmedikation informiert. Der Apotheker (oder Bevollmächtigte) oder eine unabhängige Person bereiteten die Studienmedikation nach Behandlungszuweisung zu. Autorisierte unverblindete Personen bereiteten IV Studienmedikation so zu, dass Ärzte und Mitarbeiter bei der Verabreichung des Medikaments i.v. verblindet blieben. Die Herstellung der Studienmedikation erfolgte an einem Ort der für das Studienteam nicht einsehbar war, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Die Verblindungscodes und Randomisierungslisten wurden von einem Beauftragten des Sponsors aufbereitet. Die einzelnen Patienten Codes werden den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Prüfzentren über das IVRS oder IWRS zur Verfügung gestellt. Der unverblindete Apotheker erhielt die einsehbaren Randomisierungslisten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Probanden waren verblindet b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchgeführt haben, waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<u>Isavuconazol:</u> Isavuconazol zur i.v.-Verabreichung wurde als gefriergetrocknetes Pulver für i.v.-Infusionen zur Verfügung gestellt. Jede Ampulle enthielt 372,6 mg Isavuconazonium Sulfat (BAL8557) entsprechend 200 mg Wirkstoff Isavuconazol (BAL4815) sowie Mannit und Schwefelsäure als Hilfsstoff für eine aufeinander abgestimmte 250 ml Infusionslösung. Isavuconazol zur oralen Verabreichung wurde als Kapseln bereitgestellt, die jeweils 186,3 mg Isavuconazonium Sulfat (BAL8557), entsprechend 100 mg Wirkstoff Isavuconazol (BAL4815). <u>Voriconazol:</u> Voriconazol zur i.v.-Verabreichung wurde als lyophilisiertes Pulver bereitgestellt. Jede Ampulle enthält 200 mg Voriconazol und Sulfobutylether-beta-Cyclodextrin-Natrium für den einmaligen Gebrauch, geliefert in einem 30 ml klaren Glasfläschchen, um in einer 250 ml aufeinander abgestimmten Infusionslösung aufgelöst zu werden. Voriconazol für die orale Verabreichung wurde als Tabletten bereitgestellt, die jeweils eine 200 mg Voriconazol enthalten. <u>Placebo:</u> Isavuconazol und Voriconazol Placebo-Tabletten wurden verkapselt, um die Verblindung sicherzustellen. Die Kapseln enthalten nur Lactose-Monohydrat. Die Schale war eine schwedische orange Gelatine kapsel, längliche Größe DBAA. Placebo-Kapseln zum verblinden des Behandlungsschemas von Isavuconazol enthalten Lactose-Monohydrat, Cellulose (mikrokristallin) und Magnesiumstearat. Die Kapselhülle war eine schwedische orange

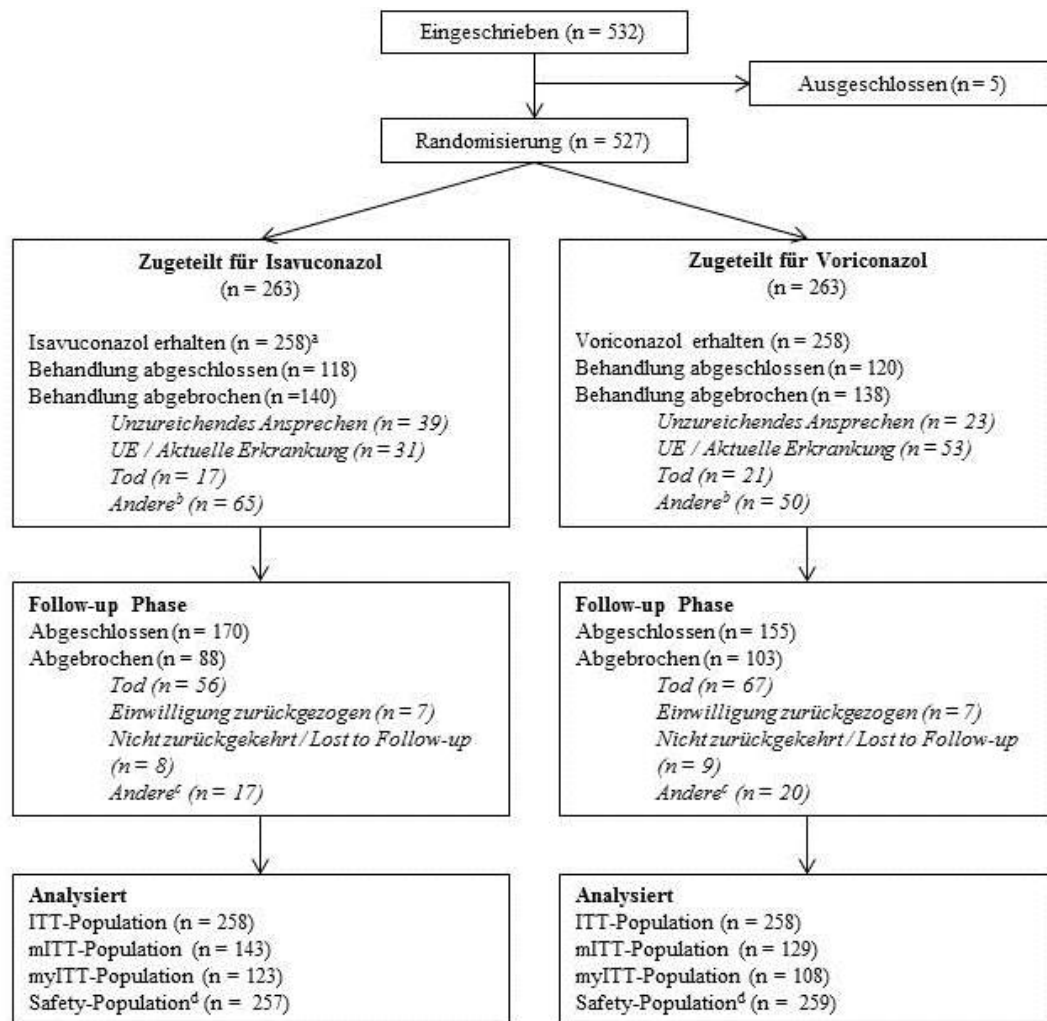
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		undurchsichtige HPMC Kapsel der Größe 0.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Statistische Methoden:</u> Die Daten der Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe geeigneten Auswertungsstatistiken zusammengefasst. Kategoriale Daten werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n und %) beschrieben. Kontinuierliche Daten werden mit Hilfe der deskriptiven Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Minimum, Median und Maximum) dargestellt. Alle Variablen werden in Datenblättern aufgelistet und nach Regionen, Zentrum, Behandlungsgruppe und Patientennummer sortiert. <u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Die Gesamtmortalität der Behandlung bis einschließlich Tag 42 in der modifizierten ITT (mITT) wurde mit Hilfe der stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode analysiert. Das zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (CI) wurde berechnet, um die Nicht-Unterlegenheit (NIM) zu beurteilen. Sollte der Wechsel (Switching) für die Überlegenheit relevant sein, wird das 99 % CI berechnet. Diese Analyse wird für die Intent-to-treat (ITT) analog durchgeführt. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</u> Das Gesamtansprechen am Tag 42 der Behandlung wird mit Hilfe des zweiseitigen 95 % CI und des stratifizierten CMH Verfahrens berechnet. Die gleiche Analyse wird für das Gesamtansprechen bei EOT und am Tag 84 sowie für das mykologische Ansprechen an Tag 42, Tag 84 und EOT in allen Populationen durchgeführt. Ebenso werden die ITT-Subpopulationen, die durch die Stratifizierungsvariablen definiert waren, unter Verwendung des zweiseitigen 95 % CI (stratifiziertes CMH) am Tag 42, Tag 84 und EOT analysiert. Für die Analyse des Überlebens wird die (stratifizierte) Kaplan-Meier-Methode (für die ITT und mITT Populationen) verwendet, um die mediane Überlebenszeit und das 95 % CI von den Behandlungsgruppen zu schätzen. <u>Sicherheitsanalysen:</u> Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen in Datenblättern und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Häufigkeitstabellen beschrieben. Vitalfunktionen werden unter Verwendung von Mittelwerten und SD zusammengefasst und aufgelistet. Laborwerte werden in Shift-Tabellen und einzelne Auflistungen mit Markierungen von Werten außerhalb der normalen Referenzbereiche dargestellt. EKG-Befunde werden in Auflistungen und Häufigkeitstabellen nach Bedarf vorgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden analysiert: – Altersgruppe 1 (≤ 45, > 45 to ≤ 65, > 65) – Altersgruppe 2 (≤ 65, > 65 to ≤ 75, > 75) – Geschlecht – Rasse – Ethnizität – Status Neutropenie – BMI – Kategorie von eGFR-MDRD – Geographische Region – Allogener BMT Status – Unkontrollierte Malignität
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 527 Patienten wurden randomisiert. 263 Patienten in Isavuconazol 263 Patienten in Voriconazol b) 516 Patienten, jeweils 258 Patienten für Isavuconazol und Voriconazol, erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation⁴⁶. c) Für das primäre Zielkriterium Gesamtmortalität wurden für die mITT-Population 143 Patienten in Isavuconazol- und 129 in Voriconazol-Arm analysiert.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Behandlungsgruppe Isavuconazol:</u> Behandlung abgebrochen (n = 140): – Unzureichendes Ansprechen (n = 39) – UE / Aktuelle Erkrankung (n = 31)

⁴⁶ Ein Patient der Isavuconazol-Gruppe erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte gemäß der zuerst verabreichten Medikation (Isavuconazol: n=257, Voriconazol: n=259)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Tod (n = 17) – Andere (n = 65) Follow-up Phase abgebrochen: – Tod (n = 56) – Einwilligung zurückgezogen (n = 7) – Nicht zurückgekehrt / Lost to Follow-up (n = 8) – Andere (n = 17) <u>Behandlungsgruppe Voriconazol:</u> Behandlung abgebrochen (n = 138): – Unzureichendes Ansprechen (n = 23) – UE / Aktuelle Erkrankung (n = 53) – Tod (n = 21) – Andere (n = 50) Follow-up Phase abgebrochen: – Tod (n = 67) – Einwilligung zurückgezogen (n = 7) – Nicht zurückgekehrt / Lost to Follow-up (n = 9) – Andere (n = 20)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie fand in dem Zeitraum von März 2007 bis März 2013 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^aEin Patient erhielt für die ersten 7 Tage Voriconazol.

^bAndere beinhaltet Nicht zurückgekehrt / Lost to Follow-up, Verletzung der Einschlusskriterien, andere Protokollabweichung, Patient kooperiert nicht, verweigert die Behandlung, entzieht die Einwilligung und Admin/Andere.

^cAndere beinhaltet UE / Aktuelle Erkrankungen und Admin/Andere.

^dEin Patient wurde in die Behandlungsgruppe Isavuconazol für die ITT-Population und in die Behandlungsgruppe mit Voriconazol für die Safety-Population einbezogen. Sie wurden in die Behandlungsgruppe Isavuconazol randomisiert, erhielten für die ersten 7 Tage Voriconazol als Behandlung und wurden dann umgestellt, um die orale Studienmedikation Isavuconazol zu erhalten.

Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie SECURE (9766-CL-0104) gemäß CONSORT.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VITAL (9766-CL-0103)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit von Isavuconazol bei Patienten mit invasiver Aspergillose und eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten mit invasiven Pilzkrankungen (IFD), verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze, zu beschreiben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-Label Studiendesign.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 19. Juni 2007 wurde 6-mal geändert, mit 2 administrativen Änderungen. Der Studienbericht basiert auf der Protokolländerung 5 vom 11. Juni 2012. Die Änderungen haben keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Wie in der Protokolländerung 5 dargestellt, war ein Patient für die Studie geeignet, wenn alle folgenden Punkte zutrafen: 1. Entweder Patient und / oder bevollmächtigter Vertreter (falls zutreffend) wurde vollständig informiert und gab die freiwillige schriftliche Einverständniserklärung und HIPAA Berechtigung für US-Zentren oder eine gleichwertige Datenschutzsprache nach nationalen Vorschriften ODER Patienten, die nicht in der Lage sind zu schreiben und / oder zu lesen, aber den mündlichen Angaben der Ärzte (oder benannten Vertreter) die mündliche Einwilligung gaben und HIPAA Berechtigung für US bestimmten Zentren oder eine gleichwertige Datenschutzsprache nach nationalen Vorschriften vollständig verstanden und von einer unabhängigen Person schriftlich bezeugten. 2. Fähigkeit und Bereitschaft dem Protokoll zu folgen. 3. Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligungserklärung. 4. Weibliche Patienten waren nicht stillend und ohne Risiko für eine Schwangerschaft aus einem der folgenden Gründe: – Postmenopause für mindestens 1 Jahr. – Post-Hysterektomie und / oder post-bilateralen Ovariectomie. – Wenn im gebärfähigen Alter, dann hatten die Patientinnen einen negativen Urin- oder Serum-humanes Choriongonadotropin (hCG) Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und verwendeten eine sehr effektive Methode der Empfängnisverhütung während des gesamten Studienverlaufs. Eine zuverlässige sexuelle Abstinenz im Studienverlauf wurde als eine sehr effektive Methode der Empfängnisverhütung in dieser Studie akzeptiert. 5. Patienten in einer der folgenden Subgruppen: 1. Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse), die als berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min definiert war, zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung hatten. Hinweis: Patienten, die die Kriterien für eine mögliche invasive Aspergillose aufwiesen und eine Nierenfunktionsstörung hatten, wurden in die Studie eingeschrieben; jedoch mussten diagnostische Tests, um die invasive Aspergillose als wahrscheinlich oder durch Kultur als nachgewiesen zu bestätigen, und Histologie/Zytologie oder GM-Antigen innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. 2. Patienten mit einer (entsprechend EORTC/MSG Definition) nachgewiesener oder Kultur-positiver wahrscheinlicher IFD, die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphen Pilze verursacht wurde (d. h. andere als Aspergillus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		fumigatus oder Candida-Arten Pilz-Pathogene), mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die einer Primärtherapie zum Zeitpunkt der Einschreibung bedurften. 3. Patienten, die eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Zygomycose, mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse) hatten und für die eine Primärtherapie erforderlich war. Zygomycose wurde durch Erregerkultur oder Histologie/Zytologie dokumentiert. 4. Patienten mit einer (entsprechend EORTC/MSG Definition) nachgewiesener oder Kultur-positiver wahrscheinlicher IFD, die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphen Pilze verursacht wurde (d. h. andere als Aspergillus fumigatus oder Candida-Arten Pilz-Pathogene), mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die refraktär auf die aktuellen Behandlung waren, definiert als, – Klare Dokumentation des Fortschreitens der Krankheit. Hinweis: Alleinige radiologische Progression in Verbindung mit dem Anstieg der Anzahl an weißen Blutzellen (WBC) war nicht ausreichend für den „refraktär“-Status.. – Nicht Erreichen der klinischen Verbesserung trotz Einnahme von Standard-Antipilztherapie von mindestens 7 Tage. Vor dem Einschreiben von Patienten, die in diese Kategorie fielen, wurde der Medical Monitor für die Zustimmung kontaktiert. 5. Patienten entsprechen EORTC/MSG Definition von nachgewiesener oder mit positiven Kulturen wahrscheinliche IFD die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphen Pilze verursacht werden (d. h. andere als Aspergillus fumigatus oder Candida-Arten Pilz-Pathogene), mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		intolerant gegenüber der aktuellen Behandlung waren, zum Beispiel: – Eine Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Werts höher als die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) innerhalb von 48 Stunden. – Serum-Kreatinin > 2,0 mg/ml und aktuelle Behandlung mit Polyen oder i.v. Voriconazol. – Weitere wichtige arzneimittelbedingte unerwünschten Reaktionen auf das derzeitige Antimykotikum, was zur Absetzung der Behandlung führt, z. B. Persistenz von Sehstörungen, allergische Reaktionen, Phototoxizität oder schwere Infusionsreaktion (hypertensive Krise, Schüttelfrost oder Schock). – Kein Erreichen (dokumentiert) der notwendigen Blutspiegel von Posaconazol, Voriconazol oder Itraconazol zu erreichen. <u>Ausschlusskriterien:</u> Wie in dem Studienprotokoll einschließlich Nachtrag 1 bis 5 dargestellt, wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Gründe zutraf: 1. Frauen die schwanger oder stillend waren. 2. Bekannte Vorgeschichte von Allergien, Hypersensitivität oder jeglicher schwerwiegenden Reaktionen auf die Azol-Klasse von Antimykotika oder jeder Komponente der Studienmedikation. 3. Patienten mit einem hohen Risiko für eine QT-Verlängerung, wie beispielsweise: – Baseline-Verlängerung der QT-Zeit korrigiert für die Herzfrequenz - Fridericia Formel (QTcF) ≥ 500 ms. – Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, abnormale Kalium- oder Magnesiumspiegel, die nicht korrigiert werden konnten, jeder instabiler Herzzustand während der letzten 30 Tage oder eine Familiengeschichte von QT oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		angeborenen kurz QT-Syndrom). – Die gleichzeitige Verwendung von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern. 4. Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung mit einer der folgenden Anomalien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (kann mit lokalen Labor nochmals überprüft werden): – Gesamt-Bilirubin $\geq 3 \times$ ULN. – ALT oder AST $\geq 5 \times$ ULN. – Patienten mit bekannter Leberzirrhose oder chronischem Leberversagen. 5. Die gleichzeitige Gabe von Astemizol, Cisaprid, Rifampin/Rifampicin, Rifabutin, Mutterkornalkaloide, langwirkenden Barbiturate, Ritonavir, Efavirenz, Carbamazepin, Pimozid, Chinidin, Neostigmin, Terfenadin, Ketoconazol, Valproinsäure oder Johanniskraut in den 5 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. 6. Patienten mit entweder chronischer invasiver Aspergillose, Aspergillom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose. 7. Mikrobiologische Befunde (z. B. virologische) oder eine andere mögliche Erkrankung, die zeitbezogen sind, und eine andere Ätiologie für die klinischen Eigenschaften in Abwesenheit von Anzeichen einer systemischen Pilzinfektion suggeriert. 8. Fortgeschrittene humane Immundefizienz-Virus (HIV) Infektion mit CD4-Zellzahl < 50 oder ein erlangter unkontrollierter Immunschwäche-definierender Zustand. 9. Alle bekannten oder vermuteten Erkrankungen des Patienten, die die Einhaltung der Anforderungen des Protokolls gefährdet oder die genaue Messung der Wirksamkeit behindert (z. B. Neutropenie, die nicht zu erwarten ist zu beheben, oder Patienten mit Pilz Endokarditis). 10. Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung, die nach Ansicht der Ärzte, ein unannehmbares zusätzliches Risiko für den Patienten im Fall der Studienteilnahme darstellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Patienten, die zuvor in einer Phase-3-Studie mit Isavuconazol eingeschrieben waren. 12. Die Behandlung mit jedem Prüfpräparat in jeder klinischen Studie 30 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. 13. Patienten, die wahrscheinlich keine 30 Tage überleben. 14. Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg. 15. Patienten, die eine Primärtherapie für invasiver Aspergillose benötigen, die seit mehr als 4 aufeinanderfolgenden Tagen von Itraconazol, Voriconazol, oder Posaconazol verabreicht bekommen haben, oder aus irgendeinem Grund, innerhalb der 7 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation: – Patienten mit zutreffenden Wirtsfaktoren, die neue Befunde für IFD während der prophylaktischen Therapie entwickeln, für mindestens 14 Tage, entweder mit einem Amphotericin B-Produkt oder einem Echinocandin, waren für die Einschreibung geeignet. – Patienten mit vorheriger Verwendung von Fluconazol, beliebiger Dauer und aus einem beliebigen Grund, waren für die Einschreibung geeignet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde an 34 Zentren weltweit, einschließlich Standorte in den USA, der Europäischen Union (EU), Südamerika, Asien und dem Nahen Osten, durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Isavuconazol wurde während der Studie entweder i.v. oder oral verabreicht. Patienten, die mit der oralen Therapie begonnen haben oder bereits von i.v. auf oral gewechselt haben, konnten jederzeit (zurück) auf die i.v. Therapie wechseln, wenn der Arzt es für erforderlich erhielt. Begründungen für den Wechsel zwischen i.v. und oraler Therapie wurden dokumentiert. <i>intravenöses Isavuconazol:</i> Während der ersten 48 Stunden wurde eine Anfangsdosis von Isavuconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Tag 3: • 0 - 48 Stunden: Drei i.v.-Infusionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden [$\pm$ 2h] • Tag 3 bis Behandlungsende (EOT): Erhaltungsdosis von 200 mg i.v. alle 24 Stunden [$\pm$ 2h] Die erste Erhaltungsdosis (Tag 3) wurde nicht früher als 12 Stunden [$\pm$ 2h] nach der letzten Anfangsdosis verabreicht. Eine vollständige Anleitung zur Herstellung einer Infusionsanforderung wurde den Zentren zur Verfügung gestellt. Infusionen wurden über einen Zeitraum von mindestens 1 Stunde gegeben. <i>Orales Isavuconazol:</i> Bei Gabe von oralem Isavuconazol musste die Nahrungsaufnahme nicht berücksichtigt werden. Während der ersten 48 Stunden wurde eine Anfangsdosis von Isavuconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Tag 3: • 0 - 48 Stunden: 2 x 100 mg Kapseln etwa alle 8 Stunden [$\pm$ 2h] • Tag 3 bis Behandlungsende (EOT): Erhaltungsdosis von 2 x 100 mg Kapseln alle 24 Stunden [$\pm$ 2h] Die erste Erhaltungsdosis (Tag 3) wurde nicht früher als 12 Stunden [$\pm$ 2h] nach der letzten Anfangsdosis verabreicht. Die erste Dosis von Isavuconazol wurde in einem Krankenhaus oder einer Tagesklinik mit entsprechendem Studienpersonal unter Aufsicht verabreicht. Das weiterführende orale Behandlungsregime wurde in einem Krankenhaus oder einer Tagesklinik mit entsprechendem Studienpersonal unter Aufsicht verabreicht. Wenn allerdings orale Dosen dem Patienten mit nach Hause gegeben wurden (für den Abschluss der Behandlung) wurden detaillierte Dosierungsanweisungen bereitgestellt. Intravenöses Isavuconazol wurde als lyophilisiertes Pulver für i.v.-Infusionen zur Verfügung gestellt. Jede Ampulle enthielt 372,6 mg Isavuconazonium Sulfat (Prodrug), entsprechend 200 mg Isavuconazol (Wirkstoff) sowie Mannit und Schwefelsäure als Hilfsstoffe. Isavuconazol Infusionen wurden in der Apotheke des Untersuchungszentrums vorbereitet. Isavuconazol (200 mg) wurde in 250 ml einer aufeinander abgestimmten Infusionslösung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gelöst. Orales Isavuconazol wurde als Kapseln bereitgestellt, jede enthält 186,3 mg Isavuconazonium (Prodrug), entsprechend 100 mg Isavuconazol (Wirkstoff). Die Kapseln enthalten Magnesiumcitrat, Cellulose (mikrokristalline), Talk, Siliciumdioxid (kolloidal) und Stearinsäure. Die Kapselhülle war eine schwedische orange undurchsichtige HPMC Kapsel der Größe 0 länglich oder in ausgewählten Ländern bedruckte HPMC Kapseln mit „Swedish orange/white“ der Größe 0 länglich. Das orale Medikament wurde in Flaschen ausreichend für 8 Tage nach der Verabreichung geliefert. Es wurde maximal eine für einen Zeitraum von 2 Wochen ausreichende Dosis an einen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt ohne Genehmigung des Sponsors geliefert. Anfragen für eine Lieferung für eine Dosierung länger als 2 Wochen wurden von Fall-zu-Fall geprüft und vom Sponsor, bevor sie dem Patienten zugeführt wurde, genehmigt. Patienten in der Astellas Phase hatten die Möglichkeit ihre orale Medikamentendosierung auf ein zugelassenes EC/IRB-Tagebuch zu dokumentieren. Wenn das Tagebuch bereits an den Zentrum-Mitarbeiter zurückgegeben worden war, wurde dies mit dem Patienten durchgesprochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Isavuconazol bei der Behandlung von invasiver Aspergillose bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Behandlung von invasiven Pilzkrankungen, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphen Pilze zu beschreiben. Als primärer Wirksamkeitsparameter wurde das Gesamtansprechen auf die Behandlung beurteilt durch das DRC am Tag 42, 84 und EOT ausgewertet. Die sekundären Ziele der Studie waren die Sicherheit und Verträglichkeit unter der Behandlung mit Isavuconazol gegenüber Voriconazol. • Gesamtansprechen beurteilt durch das DRC an Tag 84 und EOT. • Sterblichkeitsrate bis einschließlich

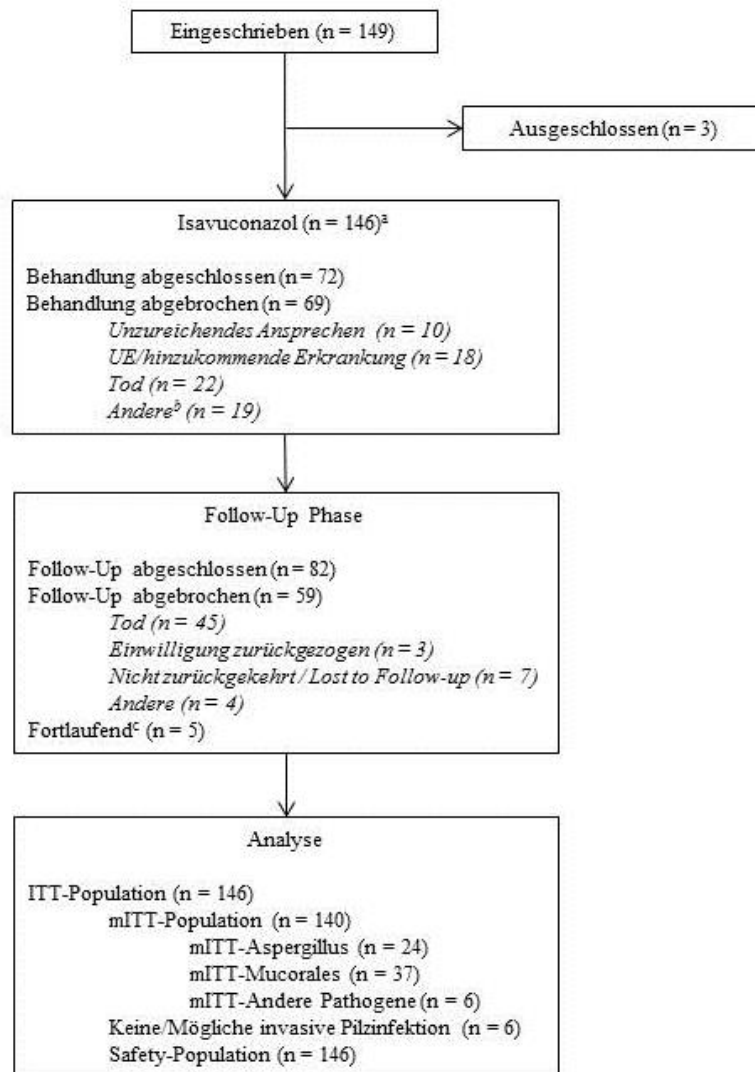
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag 42 und Tag 84. • Klinisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch das DRC am Tag 42, Tag 84 und EOT. • Mykologisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch das DRC am Tag 42, Tag 84 und EOT. • Radiologisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch das DRC am Tag 42, Tag 84 und EOT. • Klinisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch den Prüfarzt am Tag 42, Tag 84 und EOT. • Mykologisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch den Prüfarzt am Tag 42, Tag 84 und EOT. • Naive Ansprechrates des radiologische Ansprechens der Behandlung durch den Arzt am Tag 42, Tag 84 und EOT. • Überlebensrate am Tag 42, Tag 84, Tag 120 und Tag 180 (Kaplan-Meier-Analyse). Die explorativen Ziele der Studie waren: • Die Konzentrations-Zeit-Profile der Studienmedikation und Metabolit(en) zusammenzufassen, wenn es bei Patienten aus der pharmakokinetischen Teilstudie gerechtfertigt war. • Charakterisierung der pharmakokinetischen Tiefpunkt-Werte von der Studienmedikation und dessen Metabolit(e), sofern gerechtfertigt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der sekundäre Endpunkt Gesamtmortalität wurde nachträglich als primärer Endpunkt definiert, um eine Vergleichbarkeit mit der Literatur herzustellen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl der Patienten (geplant, eingeschrieben und analysiert): Die Studie wurde für etwa 150 Zentren weltweit geplant und durchgeführt. Etwa 100 eingewilligte Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD, verursacht durch Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilzen, welche den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, sollten in die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgenommen werden. Die endgültige Stichprobengröße wurde auf 150 Patienten erhöht und die Aufnahme von Patienten mit bestimmten Infektionen wurde begrenzt, um zu gewährleisten, dass es mindestens 30 Patienten mit IFD mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie eine ausreichende Anzahl von Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Mukormykose gibt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studien wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um keine vergleichende Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um keine vergleichende Studie handelt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um keine vergleichende Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um keine vergleichende Studie handelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um eine einarmige Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um eine einarmige Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik, einschließlich der Zahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum und Median zusammengefasst. Kategoriale Daten wurden von Häufigkeiten und Prozentangaben (n und%) zusammengefasst. Übersichtstabellen zeigen in einer Gesamtspalte zusammengefasst alle Patienten aus einer bestimmten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Population. Sofern erforderlich, zeigen Übersichtstabellen auch Daten von Subgruppen mit bestimmten Nierenstatus (RI /nicht eingeschränkter Nierenfunktion [NRI]) oder Therapiestatus (Primärtherapie / refraktär / intolerant). Fehlende Daten wurden im Rahmen einer fehlenden Kategorie mit Ausnahme der in der SAP-Änderung 1 beschriebenen Situationen (5. Februar 2014) [Anhang 13.1.9] dargestellt. Bei Änderung zwischen Studienbeginn und Postbaseline wurden Ergebnisse nur von Patienten mit einem Ausgangsergebnis und mindestens einem Postbaseline Ergebnis in die Berechnung einbezogen. In der Time-to-Event-Analyse wurden Patienten, die Lost to Follow-up waren, zensiert bis zu ihrem letzten Tag der Bewertung von der ersten Dosis der Studienmedikation.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden für folgende Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt: - Unerwünschten Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Verschiebungen in den Laborergebnissen - EKG - QTc kategoriale Analyse Analysen wurden für die folgenden Subgruppen durchgeführt: - Alterskategorie 1: (≤ 45, > 45 to ≤ 65, > 65) - Alterskategorie 2: (≤ 65, > 65 to ≤ 75, > 75) - Geschlecht (weiblich, männlich) - Rasse (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere) - Geografische Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) es wurden keine Patienten randomisiert. b) 146 Patienten erhielten die geplante Studienmedikation. c) 146 Patienten wurden ausgewertet.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Eingeschrieben: 149 Patienten Mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten: 146 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung abgeschlossen: 72 Patienten Behandlung abgebrochen: 69 Patienten Unzureichendes Ansprechen: 10 Patienten UE/ hinzukommende Erkrankung: 18 Patienten Tod: 22 Patienten Andere Gründe: 19 Patienten Follow-Up abgeschlossen: 82 Patienten Follow-Up abgebrochen: 59 Patienten Tod: 45 Patienten Einwilligung zurückgezogen: 3 Patienten Nicht zurückgekehrt/Lost to Follow-Up: 7 Patienten Andere Gründe: 4 Patienten Fortlaufend: 5 Patienten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie fand in dem Zeitraum von April 2008 bis Januar 2014 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^aSechs Patienten wurden durch das DRC in „Keine“ oder „Mögliche invasive Pilzerkrankung“ eingestuft. Sie wurden von der mITT-Population ausgeschlossen.

^bAndere umfasst Nicht zurückgekehrt / Lost to Follow-up, Verstoß gegen die Einschlusskriterien, andere Protokollabweichungen, Kooperationsverweigerung und weitere.

^cPatienten, die noch nach dem 30. September 2013 aktiv die Studienbehandlung erhielten.

Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie VITAL (9766-CL-0103) gemäß CONSORT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SECURE (9766-CL-0104)

Studie: SECURE (9766-CL-0104)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi.	SECURE (9766-CL-0104)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren in der Studie verblindet. Es wurden Placebo-Infusionen und Placebo-Tabletten verabreicht, um die entsprechende Verblindung sicherzustellen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt und das Studienpersonal waren in der Studie verblindet. Die Herstellung der Studienmedikation erfolgte an einem Ort der für das Studienteam nicht einsehbar, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt und das Studienpersonal waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Auswerter statt, das ITT-Prinzip wurde adequat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt und das Studienpersonal waren in der Studie verblindet. Die Herstellung der Studienmedikation erfolgte an einem Ort der für das Studienteam nicht einsehbar, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand verblindet statt, das ITT-Prinzip wurde adequat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen/ DRC**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das vom Sponsor und Prüfarzt unabhängige Data Review Committee, bestehend aus Experten im Anwendungsgebiet, war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Auswerter statt, das ITT-Prinzip wurde adequat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine anstige Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich durchgeführten Auswertungen liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst⁴⁷.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt und das Studienpersonal waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

⁴⁷ Im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien der Ereignisse erhoben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades; unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand verblindet statt, das ITT-Prinzip wurde adequat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VITAL (9766-CL-0103).

Studie: VITAL (9766-CL-0103).

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Open-Label Study of Isavuconazole in the Treatment of Patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Moulds, Yeasts or Dimorphic Fungi	VITAL (9766-CL-0103).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Open-Label Studiendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen/ DRC**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich durchgeführten Auswertungen liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst⁴⁸.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

⁴⁸ Im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien der Ereignisse erhoben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades; unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.
