

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Isavuconazol (CRESEMBA<sup>®</sup>)*

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

## **Modul 4 B**

*Mukormykose*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.11.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.1.1 Fragestellung .....	12
4.1.2 Datenquellen.....	12
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	13
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen .....	13
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen .....	13
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	16
4.2 Methodik .....	19
4.2.1 Fragestellung .....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	20
4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) .....	21
4.2.2.1.1 Patientenpopulation.....	21
4.2.2.1.2 Intervention .....	22
4.2.2.1.3 Komparator .....	22
4.2.2.1.4 Endpunkte .....	22
4.2.2.1.5 Studientyp .....	23
4.2.2.1.6 Studiendauer.....	24
4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	24
4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	34
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	35
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	39

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	40
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	43
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	45
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	47
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	48
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	51
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	52
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	59
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	59
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	60
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	63
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	65
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	65
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	75
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	77
4.3.2.3.3.1	Patientenrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen .....	78
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	94
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	95

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	96
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	96
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	97
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	100
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	101
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	101
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	101
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	107
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	107
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	108
4.7	Referenzliste.....	109
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>111</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>121</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>126</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>142</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>170</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>184</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL (9766-CL-0103) .....	18
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie Mukormykose .....	23
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention... ..	24
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention.. ..	25
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention .....	26
Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention .....	26
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	53
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	55
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	57
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	60
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen .....	60
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	66
Tabelle 4-32: Definition der Studienpopulationen der Studie VITAL (9766-CL-0103).....	69
Tabelle 4-33: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studie VITAL (9766-CL-0103) .....	70
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen beim Studieneinschluss – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität.....	78
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt .....	81
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	81
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC .....	84

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-52: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL (9766-CL-0103) .....	99
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	101
Tabelle 4-54: Einschlusskriterien für systematische Suche in den Literaturdatenbanken und Studienregistern nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose.....	103
Tabelle 4-55: Ausschlusskriterien für systematische Suche in den Literaturdatenbanken und Studienregistern nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose.....	103
Tabelle 4-56: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL (9766-CL-0103) .....	106
Tabelle 4-57: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen .....	108
Tabelle 4-58: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in EMBASE.....	112
Tabelle 4-59: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in MEDLINE.....	113
Tabelle 4-60: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in Cochrane.....	114
Tabelle 4-61: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose in EMBASE.....	115
Tabelle 4-62: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose in MEDLINE.....	116
Tabelle 4-63: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in Cochrane.....	117
Tabelle 4-64: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in EMBASE.....	118

Tabelle 4-65: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in MEDLINE.....	119
Tabelle 4-66: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in Cochrane.....	120
Tabelle 4-67: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in clinicaltrials. ....	121
Tabelle 4-68: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in EU Clinical Trials Register. ....	122
Tabelle 4-69: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in WHO International Clinical Trials Registry Platform. ....	122
Tabelle 4-70: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in Pharmnet.Bund. ....	122
Tabelle 4-71: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose in clinicaltrials.gov .....	123
Tabelle 4-72: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in EU Clinical Trials Register. ....	123
Tabelle 4-73: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in WHO International Clinical Trials Registry Platform. ....	124
Tabelle 4-74: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in Pharmnet.Bund. ....	124
Tabelle 4-75: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose clinicaltrials.gov .....	124
Tabelle 4-76: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in EU Clinical Trials Register. ....	125
Tabelle 4-77: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in WHO International Clinical Trials Registry Platform. ....	125
Tabelle 4-78: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in Pharmnet.Bund. ....	125
Tabelle 4-79: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose .....	127
Tabelle 4-80: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) – RCT.....	143
Tabelle 4-81: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) - RCT .....	145
Tabelle 4-82: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) - RCT .....	146

Tabelle 4-83: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - RCT.....	148
Tabelle 4-84: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen .....	150
Tabelle 4-85: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-86: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen .....	153
Tabelle 4-87: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen .....	155
Tabelle 4-88: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten.....	156
Tabelle 4-89: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten .....	163
Tabelle 4-90: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten.....	165
Tabelle 4-91: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten.....	169
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VITAL .....	171
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VITAL (9766-CL-0103). .....	185

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®) in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.....	42
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	51
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®) .....	62
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane. ....	104
Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie VITAL (9766-CL-0103) gemäß CONSORT...	183

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRC	Data Review Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment/ Behandlungsende
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
EPAR	European public assessment reports
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
RCT	Randomized Controlled Trial
SCAR	Severe cutaneous adverse reactions
SGB	Sozialgesetzbuch
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

#### 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 Mukormykose bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, 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 Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

### 4.1.2 Datenquellen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die für die Zulassung relevante Studie VITAL (9766-CL-0103) dargestellt. Dabei handelt es sich um eine einarmige Studie, welche im Abschnitt 4.3.2.3 des vorliegenden Dossiers beschrieben wird. Sie zeigte unter anderem den Effekt von Isavuconazol (Cresemba®) bei Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

Ferner wurde eine ergänzende Suche in Studienregistern sowie eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention - entsprechend den in der Tabelle 4-3 formulierten Einschlusskriterien – durchgeführt, um Studien höherer Evidenzstufen im Anwendungsgebiet B zu identifizieren. Diese Suche ergab jedoch keine relevanten Treffer zur Ergänzung des Studienpools. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die gefundenen Treffer sind in den entsprechenden Dossierabschnitten (Abschnitte 4.2.2, 4.2.3.2, 4.3.1.1.2) dokumentiert

In einem weiteren Schritt wurden eine zusätzliche Suche in Studienregistern sowie eine bibliografische Literaturrecherche ohne Einschränkung des Studientyps vorgenommen. Es wurde neben der Studie VITAL (9766-CL-0103) keine weitere Interventionsstudie mit Isavuconazol (Cresemba®) identifiziert, die den in der Tabelle 4-5 definierten Einschlusskriterien entspricht. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Trefferzahlen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten (Abschnitte 4.2.2.3, 4.3.2.3.1; 4.3.2.3.1.4) dokumentiert.

Somit stellt die Studie VITAL (9766-CL-0103) die einzige Evidenz dar, die prospektive klinische Daten für Isavuconazol bei Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, liefert.

#### **4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) nur solche Studien relevant, die die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation besteht aus erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Die Intervention muss Isavuconazol (Cresemba®) in der zugelassenen Dosierung von 200 mg einmal täglich<sup>1</sup> in der oralen sowie intravenösen Formulierung sein.

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

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

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wurde im vorliegenden Dossier die Zulassung von Isavuconazol (Cresemba®) begründende Studie VITAL (9766-CL-0103) herangezogen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten. Für die im vorliegenden Dossier präsentierte Studie wird das Design und die Methodik entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehöriges Flow-Chart) des CONSORT-Statements dargestellt. Diese Vorgehensweise ist im Abschnitt 4.2.5.1 begründet.

Das Verzerrungspotenzial der im Dossier präsentierten Studie (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, Ergebnissgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet. Auf Studienebene wurde die im Abschnitt 4.3.2.3 eingeschlossene einarmige Studie VITAL (9766-CL-0103) als hoch verzerrt bewertet.

#### **4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) wurde anhand der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) dargestellt. Es wurden Angaben (relative Häufigkeiten) zu den patientenrelevanten Endpunkten für die gesamte mITT-Mucorales-Population sowie für die 3 Subpopulationen der primärtherapierten, refraktären und intoleranten Patienten gemacht. Um die Ergebnisse der Studie auf die Patientenpopulation im

---

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

Anwendungsgebiet B übertragen zu können, wurden die Daten für die Subpopulationen der auf Amphotericin B refraktären und intoleranten Patienten zusammengefasst. Die ausführliche Beschreibung der Studienpopulationen befindet sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

### **Analyisierte Patientenpopulationen**

#### ITT-Population (n=146)

Die ITT-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) enthält Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze. Ferner umfasst sie die Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben, sowie Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose.

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 (130 von 146, 75%) Patienten außerhalb des relevanten Anwendungsgebietes B.

#### mITT-Mucorales (n=37)

Für die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die mITT-Mucorales-Population ausgewertet. Sie ist eine in der Studie VITAL (9766-CL-0103) präspezifizierte Teilpopulation, die alle Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch die Mucorales-Pilze umfasst. Die Studienpopulation mITT-Mucorales überdeckt somit das Anwendungsgebiet B.

#### Subpopulationen der mITT-Mucorales

Des Weiteren wurden die Patienten mit Mukormykose nach Therapiestatus in die Subpopulationen: „primär“ (n=21), „refraktär“ (n=11) und „intolerant“ (n=5) unterteilt.

#### Subpopulation „refraktär + intolerant“ (n=16)

Die als „refraktär+intolerant“ bezeichnete Subpopulation stellt die Summe der Patienten dar, die auf die vorherige antimykotische Behandlung entweder refraktär oder intolerant waren.

In der Subpopulation „refraktär+intolerant“ waren 10 der 11 refraktären Patienten refraktär auf Amphotericin B und 3 von 5 intoleranten Patienten waren intolerant auf Amphotericin B. Damit liegen mehr als 80% der Patienten in dieser Studienpopulation im Anwendungsgebiet B. Die in der Studie VITAL ausgewertete Subpopulation „refraktär+intolerant“ entspricht somit der Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Sie liegt somit im relevanten Anwendungsgebiet B.

#### Darstellung der unerwünschten Ereignisse

Die Auswertung der Nebenwirkungen (alle Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse) wird ebenfalls für die mITT-Mucorales mit den oben dargestellten Subpopulationen durchgeführt. Dies wird dadurch begründet, dass die vollständige Safety-Population alle eingeschlossenen Patienten (das heißt: Patienten mit einer möglichen,

nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze; Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben, sowie Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose) beinhaltet und somit sehr heterogen ist, sodass die Sicherheit von Isavuconazol (Cresemba®) für die Patienten im Anwendungsgebiet B nicht klar gezeigt werden kann.

### **Mortalität**

Die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 betrug unter den Patienten der mITT-Mucorales 37,8% bzw. 43,8% bis Tag 84. Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (Subpopulation "refraktär+intolerant") betrug die Gesamtmortalität 43,8% bis einschließlich Tag 42 sowie bis einschließlich Tag 84.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sind in den Populationen mITT-Mucorales und "refraktär+intolerant" sehr ähnlich. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass auch bei Patienten, bei denen z.B. aufgrund von Kontraindikationen die Anwendung von Amphotericin B nicht angemessen ist, Isavuconazol (Cresemba®) eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Mortalität aufweist, wie in der Studie VITAL (9766-CL-0103).

### **Morbidität**

Die Morbidität in der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde anhand des kombinierten Endpunkts Gesamtansprechen gemessen. Nur die Einzelkomponente klinisches Ansprechen wurde als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen<sup>2</sup>. Dieser Endpunkt wurde zum einen durch den Prüfarzt und zum anderen durch das unabhängige Data Review Committee (DRC) an den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und Behandlungsende (EOT, *end of treatment*) erhoben.

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des Prüfarztes von 54,0% der Patienten der mITT-Mucorales zum Behandlungsende erreicht. Von den Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen war, erreichten 54,5% den Endpunkt zum Behandlungsende.

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des DRC von 45,2% der Patienten der mITT-Mucorales zum Behandlungsende erreicht. Von den Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen war, erreichten 30,8% den Endpunkt zum Behandlungsende.

### **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

---

<sup>2</sup> 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 [1].

In der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Es traten bei 94,6% der Patienten in der mITT-Mucorales und bei 93,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse auf. Am häufigsten traten die unerwünschten Ereignisse in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (67,6%), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (59,5%) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (56,8%) auf.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt in der mITT-Mucorales-Population 75,7%. Es traten bei 68,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

In der mITT-Mucorales-Population traten bei 35,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf. Daneben traten auch bei 62,5% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf.

In der mITT-Mucorales-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 18,9% der Patienten zum Studienabbruch. Ebenso brachen 31,3% der Patienten, die refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B waren, die Studie aufgrund der unerwünschten Ereignisse ab.

#### **4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Bisher existiert nur eine systemische Behandlungsoption zur Behandlung von Mukormykose, nämlich Amphotericin B. Für die Patienten im hier betrachteten Anwendungsgebiet ist eine Behandlung mit Amphotericin B aber ausgeschlossen, sodass für sie mit Isavuconazol (Cresemba®) erstmalig eine in Deutschland zugelassene und geprüfte systemische Therapie möglich ist.

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. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. 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.

Um das Ausmaß der Wirksamkeit von Isavuconazol (Cresemba®) in der relevanten Patientenpopulation beurteilen zu können, wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) in den Kontext des klinischen Behandlungsalltags gestellt. Die

Sterblichkeitsrate aus der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde mit der in der Literatur berichteten Sterblichkeitsrate von unbehandelten<sup>3</sup> Patienten verglichen.

Dieser Vergleich ist angebracht, da man davon ausgehen kann, dass die Mortalität bei den Patienten im Anwendungsgebiet B (für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist) aufgrund der fehlenden zugelassenen Therapiealternativen vergleichbar ist mit der Sterblichkeit von Patienten mit Mukormykose, die keine antimykotische Therapie erhalten haben.

Zu diesem Zweck wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt, um Studien und weitere Untersuchungen zu identifizieren, in denen die Sterblichkeitsraten von unbehandelten<sup>3</sup> Patienten mit Mukormykose berichtet werden. Die Rationale, die Methodik und das Ergebnis dieser Informationsbeschaffung sind im Abschnitt 4.5.2 ausführlich beschrieben.

Dabei wurden 4 Publikationen identifiziert, welche die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien trafen:

- Gupta et al., 1999 [2]
- Roden et al., 2005 [3]
- Pagano et al., 2009 [4]
- Skiada et al., 2011 [5]

Die gewichtete mittlere Sterblichkeitsrate aus der Literatur für die unbehandelten<sup>3</sup> Patienten mit Mukormykose lag bei 83,4%, die Gesamtmortalität in der Studie VITAL (9766-CL-0103) lag bei 43,8% bei Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, was einer absoluten Risikodifferenz von  $83,4\% - 43,8\% = 39,6\%$  entspricht (siehe Tabelle 4-1).

Die zur Beantwortung der Fragestellung identifizierten Publikationen weisen Limitationen hinsichtlich der Zeiträume, Länder/ Regionen und Methodik der Datenerhebung sowie der Studiengröße auf. Außerdem wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnosestellung post mortem erfolgte. Die häufige post mortem-Diagnose in dieser Indikation spiegelt die Schwierigkeit der Diagnosestellung und der Abgrenzung hinsichtlich des Erregers wider und kann in diesem Zusammenhang als eine Untermauerung der sehr hohen Sterblichkeit der unbehandelten Mukormykose-Patienten angesehen werden. Es ist somit offensichtlich, dass die Sterblichkeit von unbehandelten Patienten mit Mukormykose bei über 80% liegt und sogar 100% erreichen kann.

---

<sup>3</sup> Behandlung mittels chirurgischer Resektion war erlaubt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Behandlung	Isavuconazol (Cresemba®)		unbehandelt				
	mITT- Mucorales / VITAL (n=37)	refraktär + intolerant/ VITAL (n=16)	Gupta et al., 1999 (n=12)	Roden et al., 2005 (n=333)	Pagano et al., 2009 (n=9)	Skiada et al., 2011 (n=31)	Mittel- wert <sup>a</sup>
Anzahl verstorbener Patienten n (%)	14 (37,8%)	7 (43,8%)	12 (100%)	274 (82,3%)	9 (100%)	26 (83,9%)	83,4%

a: gewichtet nach Anzahl der Patienten

Eine vergleichbare Analyse der Sterblichkeit von unbehandelten Patienten wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von Isavuconazol (Cresemba®) der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vorgelegt, die Angaben aus den Publikationen von Roden et al., 2005 und Skiada et al., 2011 sowie einer weiteren nicht publizierten Analyse der Fungiscope-Registerdaten beinhaltet<sup>4</sup> [6]. Die hier zitierte Analyse berichtet höhere Sterblichkeitsraten aus den Publikationen von Roden et al. (233/241; 96,7%) und Skiada et al. (21/22; 95,5%), da nur Patienten betrachtet wurden, die weder eine medikamentöse noch eine nicht-medikamentöse (chirurgische) antimykotische Behandlung erhalten haben. Im vorliegenden Dossier werden für den Vergleich der Sterblichkeitsraten auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine chirurgische Resektion zur Behandlung von Mukormykose durchgeführt wurde, um die Vergleichbarkeit mit den Studienbedingungen der Studie VITAL (9766-CL-0103) zu gewährleisten.

Trotz der bekannten Limitationen kam die FDA zu dem Schluss, dass die Annahme des sehr hohen Mortalitätsrisikos bei unbehandelten Patienten mit Mukormykose realistisch sei und die in der Literatur berichteten Sterblichkeitsraten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Sterblichkeitsraten der unbehandelten Patienten mit Mukormykose entsprechen.

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

- Wirksamkeit sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.

<sup>4</sup> Von den 136 in der Fungiscope-Datenbank identifizierten Patienten mit Mukormykose, erhielten 29 keine antimykotische Behandlung, davon sind bis einschließlich Tag 42 alle verstorben (100%).

- Isavuconazol (Cresemba®) verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil, insbesondere im Bereich Nephrotoxizität.
- Möglichkeit der oralen Behandlung, was von besonderer Bedeutung für die Langzeitbehandlung ist, welche viele Patienten benötigen, deren Grunderkrankung eine anhaltende Immunsuppression impliziert.

Da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (hier dargestellt als deutliche Reduktion der Sterblichkeitsrate) und somit eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, ergibt sich unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Mukormykose gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Isavuconazol (Cresemba®).

Der beträchtliche Zusatznutzen für die Patienten ergibt sich des Weiteren daraus, dass für dieses schwer kranke Kollektiv mit hohem Leidensdruck und hoher Sterblichkeit nun eine in Deutschland zugelassene systemische Therapie existiert

## 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 Mukormykose, bei

denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) im Sinne des § 35a SGB V bei erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

Die **Intervention** ist das Antimykotikum Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>), welches in sowohl oraler als auch intravenöser Formulierung zugelassen ist. Für beide Darreichungsformen schreibt das Anwendungsgebiet eine einmal tägliche Einnahme von 200 mg Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) vor<sup>5,6</sup>.

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 Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die im Anwendungsgebiet Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, **patientenrelevanten Endpunkte** 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

<sup>5</sup> Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>), welche 12-24 Stunden nach der letzten Anfangsdosis eingenommen werden darf.

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

<sup>6</sup> 372,6 mg des Prodrugs Isavuconazoniumsulfat enthalten 200 mg Isavuconazol.

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.

*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 der Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®)**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Isavuconazol (Cresemba®) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es wurde die für die Zulassung relevante Studien 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 für die Ableitung von Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba®) herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung. Im vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen primär anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. In der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS = *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* [7]) 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 von Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, 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 Mukormykose eine hohe Unsicherheit in der Diagnosestellung besteht, dürfen in der vorliegenden Bewertung auch Studien mit Patienten

mit möglicher oder wahrscheinlicher Diagnose eingeschlossen werden. Das entspricht sowohl der Interpretation des G-BA als auch den Vorgaben der EMA [8, 9]. Die Kriterien für die Diagnosesicherheit sind im Folgenden in der Tabelle 4-33 ausführlich beschrieben.

### **Erkrankungsform**

Für die Darstellung der Evidenz werden Studien herangezogen, die Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsformen der Mukormykose (zum Beispiel: Lunge, Sinus, untere Atemwege, disseminiert u.a.) einschließen, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

### **Alter**

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

#### **4.2.2.1.2 Intervention**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) werden nur Studien eingeschlossen, die dieses in der zugelassenen Dosierung von 200 mg einmal täglich in der oralen oder intravenösen Formulierung<sup>7</sup> 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 [8].

#### **4.2.2.1.3 Komparator**

Um die vorhandene Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels vollständig abzubilden, wird keine Einschränkung bezüglich des Komparators vorgenommen.

#### **4.2.2.1.4 Endpunkte**

In der folgenden Tabelle 4-2 sind die für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) im Anwendungsgebiet B: Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, relevanten Endpunkte dargestellt. Begründungen für die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte erfolgen im Abschnitt 4.2.5.2.

---

<sup>7</sup> Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis. Als Aufsättigungsdosis werden 200 mg Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) in der oralen (2 Hartkapseln) oder intravenösen Formulierung (eine Durchstechflasche nach Rekonstitution und Verdünnung) alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden (insgesamt 6 Verabreichungen) gegeben.

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie Mukormykose

<b>Endpunktkategorie und Ausprägung</b>	<b>Beispiele für Erhebung/Messinstrument</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	Während der Studie verstorbene Patienten
<b>Morbidität</b>	
Therapieansprechen	Klinisches Ansprechen
<b>Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
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 Studientyp

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es wurde die für die Zulassung relevante Studie VITAL (9766-CL-0103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) im vorliegenden Dossier dargestellt. Dabei handelt es sich um eine einarmige Studie.

Um den Studienpool vollständig abzubilden, wird auch nach Studien höherer Evidenzstufen mit Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) als Intervention gesucht.

Die Auswahl der Studien beschränkt sich 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 [9].

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

Die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche nach RCTs in Studienregistern wurden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention dargestellt (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCTs mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention

Einschlusskriterien		
<b>E1</b>	<b>Patientenpopulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist</li> </ul>
<b>E2</b>	<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isavuconazol in zugelassener Dosierung (bzw. Prodrug Isavuconazonium)</li> </ul>
<b>E3</b>	<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beliebig</li> </ul>
<b>E4</b>	<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>E5</b>	<b>Studien- und Publikationstypen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte kontrollierte Studien</li> <li>• Volltextpublikation oder Studienbericht</li> <li>• Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache</li> </ul>
<b>E6</b>	<b>Studiendauer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ohne Einschränkung</li> </ul>

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

	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Beispiel</b>
<b>A1</b>	<b>Patientenpopulation nicht entsprechend E1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaktische Behandlung</li> <li>• Kinder und Heranwachsende (unter 18 Jahre)</li> <li>• Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B angemessen ist</li> </ul>
<b>A2</b>	<b>Intervention nicht entsprechend E2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Wirkstoffe</li> <li>• Dosierungen, Applikation nicht gemäß Zulassung</li> <li>• Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen</li> <li>• Ausschluss weiterer Therapien (chirurgische Resektion)</li> </ul>
<b>A3</b>	<b>Komparator</b>	nicht zutreffend <sup>a</sup>
<b>A4</b>	<b>Endpunkte nicht entsprechend E4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern</li> </ul>
<b>A5</b>	<b>Studien- und Publikationstypen nicht entsprechend E5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine randomisierte kontrollierte Studien</li> <li>• Nur Abstract vorliegend</li> <li>• Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge</li> <li>• Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch</li> </ul>
<b>A6</b>	<b>Art der Information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)</li> </ul>
<sup>a</sup> : Keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Komparators		

#### 4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen

Sollten in der systematischen bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregisterrecherche gemäß Vorgaben in den Abschnitten 4.2.2.1 und 4.2.2.2 keine RCTs für einen direkten Vergleich zur Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®) identifiziert werden, wird die Suche nach bestverfügbarer Evidenz für Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet „Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“, ohne Einschränkung des Studientyps ausgeweitet.

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>		
<b>E1</b>	<b>Patientenpopulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist</li> </ul>
<b>E2</b>	<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isavuconazol in zugelassener Dosierung (bzw. Prodrug Isavuconazonium)</li> </ul>
<b>E3</b>	<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>E4</b>	<b>Studien- und Publikationstypen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsstudie eines beliebigen Studientyps mit <math>\geq 2</math> Patienten</li> <li>• Volltextpublikation oder Studienbericht</li> <li>• Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache</li> </ul>
<b>E5</b>	<b>Studiendauer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ohne Einschränkung</li> </ul>

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

	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Beispiel</b>
<b>A1</b>	<b>Patientenpopulation nicht entsprechend E1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaktische Behandlung</li> <li>• Kinder und Heranwachsende (unter 18 Jahre)</li> <li>• Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B angemessen ist</li> </ul>
<b>A2</b>	<b>Intervention nicht entsprechend E2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Wirkstoffe</li> <li>• Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung</li> <li>• Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen</li> <li>• Ausschluss weiterer Therapien (chirurgische Resektion)</li> </ul>
<b>A3</b>	<b>Endpunkte nicht entsprechend E3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern</li> </ul>
<b>A4</b>	<b>Studien- und Publikationstypen nicht entsprechend E4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case Reports mit nur 1 Patient</li> <li>• Nur Abstract vorliegend</li> <li>• Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge</li> <li>• Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch</li> </ul>
<b>A5</b>	<b>Art der Information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)</li> </ul>

### 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 4.3.2.2) 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.

Es wurde jedoch eine ergänzende bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, um eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten. Im ersten Schritt beschränkte sich die Suche auf publizierte Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Im zweiten Schritt wurde die Suche ohne Einschränkung des Studientyps vorgenommen. Beide Suchen wurden in MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für jede Fragestellung und jede Datenbank wurde eine Suchstrategie formuliert, die im Anhang 4-A detailliert beschrieben sind.

Es wurde für beide Suchen keine Jahreseinschränkung vorgenommen. Die Suchen wurden auf Studien in englischer und deutscher Sprache beschränkt, dies wurde in Abschnitt 4.2.2 begründet.

#### **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 4.3.2.2) 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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](http://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 für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt 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 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der gefundenen Treffer gesichtet und anhand der vordefinierten in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Kriterien selektiert. Im Weiteren wurden die verbleibenden Studien im Volltext betrachtet, tabellarisch aufgelistet und entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen, oder Hinzuziehen einer dritten unabhängigen Person, geklärt und entsprechend dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **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 Verzerrungspotenzial 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)<sup>8</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>9</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>10</sup> 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 Studie wurden im Abschnitt 4.3.2 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.

---

<sup>8</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

Die Studien, die im Abschnitt 4.3.2.3 für die Darstellung weiterer Untersuchungen herangezogen werden, sind keine kontrollierten Studien, so dass kein Gruppenvergleich stattfindet. Dementsprechend ist für die Bewertung dieser Studien das TREND-Statement nicht maßgeblich besser geeignet als das CONSORT-Statement. Die Darstellung epidemiologischer Beobachtungsstudien soll gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des STROBE-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 in CONSORT- und STROBE-Statements 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 im Abschnitt 4.3.2.3 präsentierte 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®) eingeschlossene Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103) wurde im Abschnitt 4.3.2.3.2 anhand der 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 Studienpopulationen angegeben. Da es sich bei Patienten mit Mukormykose 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**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, ist die Erhebung von Mortalität von zentraler Bedeutung, da diese Erkrankung ohne gezielte Behandlung nahezu immer zum Tod führt. Das Hauptziel der Behandlung von Mukormykose ist die Heilung der Erkrankung und die damit verbundene Verlängerung des Überlebens. Für die Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde die Gesamtmortalität anhand der Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten dargestellt.

### **Morbidität**

In der Studie 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, die zum Studienabbruch führten, unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

### Statistische Methoden

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

Eine rechnerische Gegenüberstellung der Ergebnisse mit biostatistischen Methoden entfällt, da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt wurde.

#### 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 Effekten<sup>11</sup> 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 verwendet<sup>12</sup> werden.

<sup>11</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>12</sup> 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.

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 Heterogenität<sup>13</sup> 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.*

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da keine vergleichenden Studien, sondern nur eine einarmige Studie (nämlich VITAL 9766-CL-0103) für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 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.*

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden ebenfalls keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

---

<sup>13</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 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.*

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 im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da die Safety-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) größtenteils Patienten außerhalb des relevanten Anwendungsgebiets einschließt (109 von 146 Patienten, 75%). Die Ergebnisse zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen sind dem Studienbericht zu entnehmen.

Die Durchführung weiterer Subgruppenanalysen auf Basis der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet („refraktär+intolerant“) ist aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen (n=16) 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>14</sup>. 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“<sup>15</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>16</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>17</sup>, 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 ist<sup>18</sup>.

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 untersuchen<sup>19</sup>.

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>16</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

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

<sup>18</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>19</sup> 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.

*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.*
- *Genauere 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.*

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine einarmige Studie vorliegt, kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

### 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 4-7: 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
-	-	-	-	-	-

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien im Anwendungsgebiet Mukormykose, bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, vor. Die Informationen in der Tabelle 4-7 bilden den Studienstatus zum 01.10.2015 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Es liegen keine randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet Mukormykose, bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, vor. Die Informationen in der Tabelle 4-8 bilden den Studienstatus zum 01.10.2015 ab.

#### 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.*

***Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet „Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“***

Anhand des nachfolgenden Flussdiagramms sind der Selektionsprozess und das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche zur Darstellung randomisierter kontrollierter Studien mit Isavuconazol (Cresemba®) als Intervention illustriert. Die Relevanz der Treffer bezieht sich auf die in der Tabelle 4-3 angegebenen Einschluss- und die in Tabelle 4-4 angegebenen Ausschlusskriterien.

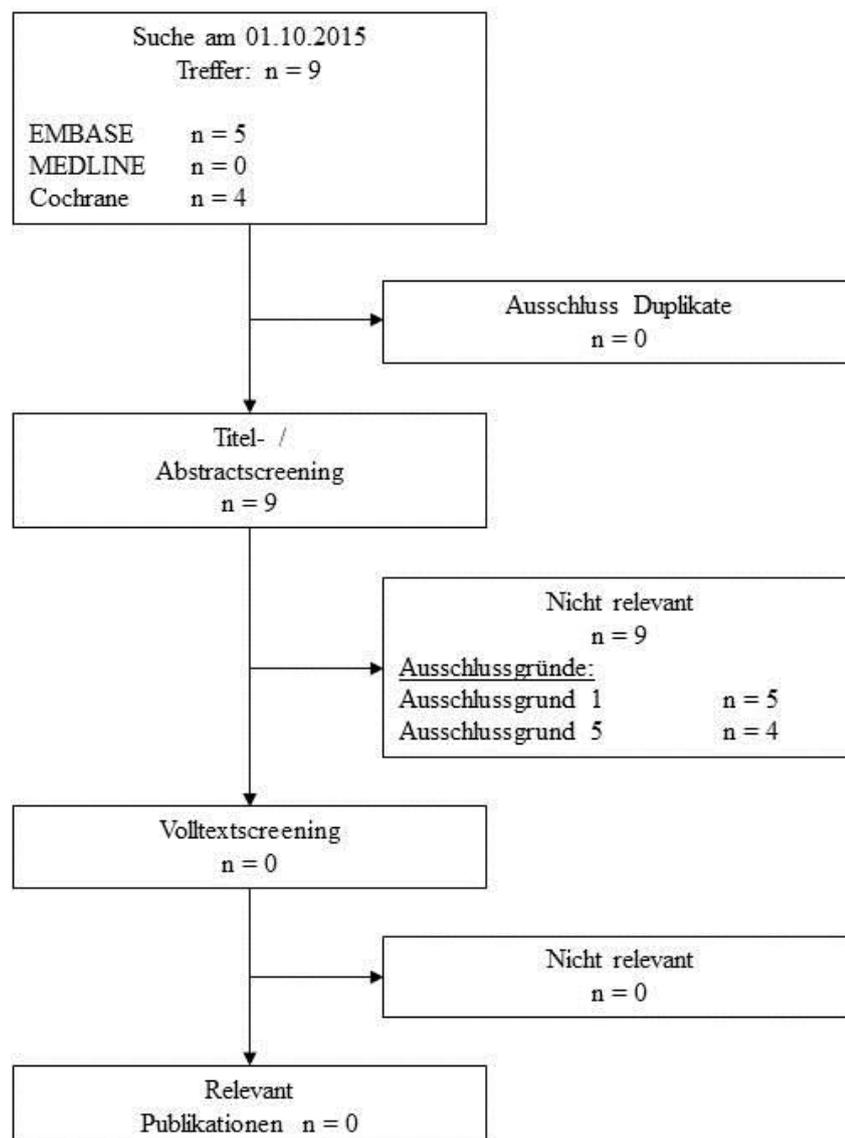


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®) in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 01.10.2015 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

In der systematischen bibliographischen 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 4-7) 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 4-9: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-

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 4-9 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 Suche in Studienregistern ergab keine RCTs im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Informationen in der Tabelle 4-9 bilden den Studienstatus zum 01.10.2015 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Die Informationen in der Tabelle 4-10 bilden den Studienstatus zum 01.10.2015 ab.

### **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-A zu hinterlegen.*

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

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.

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

#### 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 4-14: 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			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

#### 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

*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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
-	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

*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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **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.*

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

#### 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.*

Entfällt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

#### 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*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

##### 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.*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

#### 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 4-19: 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

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

#### 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 4-20: 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.*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

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

Tabelle 4-21: 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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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.*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

*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 4-23: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

*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.*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

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.*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im relevanten Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

#### **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 liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet vor.

#### 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 4-24: 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 liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet vor.

#### 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 4-25: 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 4-26: 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 liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet vor.

*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 liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet vor.

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

#### **4.3.2.2.3.2 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 liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet vor.

### 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 4.3.2.2 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*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend werden Studien benannt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sowie alle Studien, 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 „Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“ durchgeführt wurden. Studien, die bereits im Abschnitt 4.2.3.1 beschrieben sind, werden hier nicht dargestellt.

Tabelle 4-27: 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 <sup>a,b</sup>	Isavuconazol <sup>c</sup> (Cresemba <sup>®</sup> )
<p><sup>a</sup>: 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 ± 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation und konnte somit vor oder nach dem Zeitpunkt Tag 84 liegen).</p> <p><sup>b</sup>: max. 180 Tage für Patienten, die nach Amendment 1 bzw. 3-5 eingeschlossen wurden.</p> <p><sup>c</sup>: Für die genauen Angaben zu den Dosierungen siehe Tabelle 4-34.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-27 bilden den Studienstatus zum 01.10.2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Die in der Tabelle 4-27 genannte Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### 4.3.2.3.1.2 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.*

**Suche nach Evidenz für Isavuconazol (Cresemba®) im Anwendungsgebiet „Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“**

Anhand des nachfolgenden Flussdiagramms sind der Selektionsprozess und das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche zur Darstellung weiterer Untersuchungen mit Isavuconazol als Intervention illustriert. Die Relevanz der Treffer bezieht sich auf die in der Tabelle 4-5 angegebenen Einschluss- und die in Tabelle 4-6 angegebenen Ausschlusskriterien.

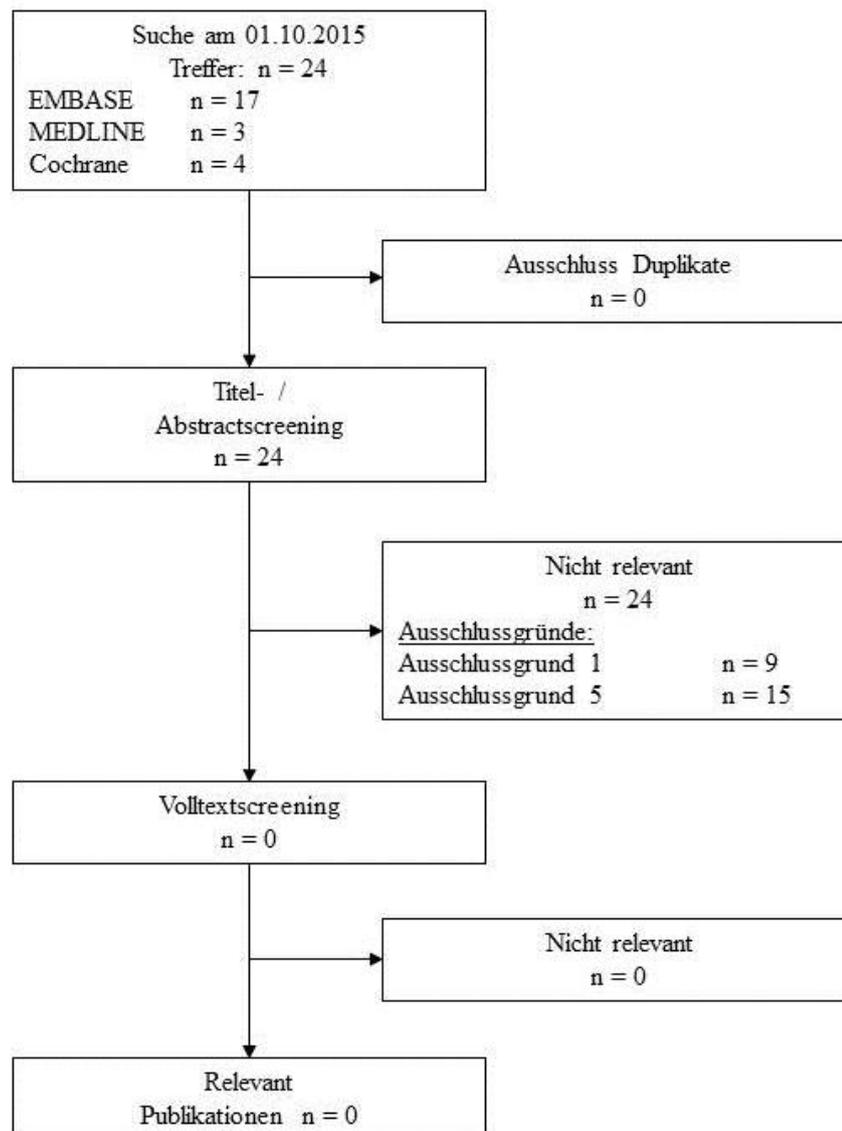


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol (Cresemba®)

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 01.10.2015 durchgeführt und liegen somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

In der systematischen bibliographischen Literaturrecherche zur Darstellung weiterer Untersuchungen wurde keine weitere relevante Studie für die Bewertung von Isavuconazol (Cresemba®) identifiziert.

#### 4.3.2.3.1.3 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 4-7) 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 4-29: 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 <sup>a</sup> )	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 [10]	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 4-29 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 Tabelle 4-29 in bilden den Studienstatus zum 01.10.2015 ab.

#### 4.3.2.3.1.4 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, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierender Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt. Darüber hinaus ist genannt, ob das zu bewertende

Arzneimittel in diesen Studien im direkten Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht.

Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen <sup>a</sup>			
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
<b>Nicht kontrolliert, einarmig</b>						
VITAL (9766-CL-0103)	ja	ja	nein	ja [11]	ja [10]	nein
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Der resultierende Studienpool zeigt, dass bisher weder vergleichende noch einarmige Studien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet existieren. Mit der Studie VITAL (9766-CL-0103) wird erstmalig Evidenz unter klinischen Studienbedingungen für Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, vorgelegt.

#### **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.***

##### **4.3.2.3.2.1 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-A zu hinterlegen.*

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <sup>a,b</sup> <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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren</li> <li>Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben<sup>g</sup></li> <li>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</li> </ul>	Isavuconazol (n = 149)	Behandlung: 84 Tage (12 Wochen) bzw. bis EOT <sup>c</sup> (bis zu 180 Tagen <sup>d</sup> )	34 Zentren weltweit, einschließlich Standorte in den USA, der Europäischen Union (EU), Südamerika, Asien und dem Nahen Osten 04/2008 – 01/2014	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechen bis Tag 42, erhoben durch DRC</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 bzw. 84</li> <li>Gesamtansprechen<sup>e</sup> zum Behandlungsende und Tag 84</li> <li>Unerwünschten Ereignisse</li> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>Klinische Laboruntersuchung<sup>f</sup></li> <li>Vitalzeichen<sup>f</sup></li> <li>12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)<sup>f</sup></li> </ul>

bisherige Therapie  
refraktär waren oder  
diese nicht  
vertragen.

<sup>a</sup>: 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 [12]

<sup>b</sup>: Erläuterungen zu den ausgewerteten Studienpopulationen und die Kriterien der Diagnosesicherheit sind in der Tabelle 4-32 und in der Tabelle 4-33 beschrieben

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

<sup>d</sup>: max. 180 Tage für Patienten, die nach Amendment 1 bzw. 3-5 eingeschlossen wurden

<sup>e</sup>: 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 radiologische 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.

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

<sup>g</sup>: Patientenpopulation liegt nicht im Anwendungsgebiet A und wird daher nicht im vorliegenden Modul präsentiert.

## **Analyisierte 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 (130 von 146, 75%) Patienten außerhalb des relevanten Anwendungsgebietes B. Die ITT-Population enthält Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze. Ferner umfasst sie die Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben, sowie Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose.

### mITT-Mucorales

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte, d. h. aller Endpunkte, die der Kategorie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität zugeordnet sind, wird die mITT-Mucorales-Population herangezogen. Sie ist eine in der Studie VITAL (9766-CL-0103) präspezifizierte Teilpopulation, die alle Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch die Mucorales-Pilze, umfasst. Die Studienpopulation mITT-Mucorales überdeckt somit das Anwendungsgebiet B.

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

### Aufteilung der Studienpopulation nach Erregerspezies

Die mITT-Mucorales umfasst nur Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzerkrankung, verursacht durch die Mucorales-Pilze. Der wahrscheinliche oder gesicherte Nachweis des Erregers erfolgte für die mITT-Mucorales bereits vor Studieneinschluss. Die Diagnosesicherheit wurde durch das DRC beurteilt. Patienten mit lediglich einer möglichen Mukor-Diagnose waren von der Studienteilnahme a priori ausgeschlossen. Die sichere Aufteilung der Studienpopulation nach den Erregerspezies Mucorales findet damit bereits vor Studieneinschluss statt. Das untermauert, dass die Auswertung der mITT-Mucorales für die Fragestellung im vorliegenden Nutzendossier sachgerecht ist. Diese Auswertung entspricht auch den vom G-BA im Beratungsgespräch am 24.06.2015 gestellten Anforderungen [8].

### Subpopulationen der mITT-Mucorales

Des Weiteren wurden die Patienten mit Mukormykose nach Therapiestatus in die Subpopulationen: „primär“, „refraktär“ und „intolerant“ unterteilt.

### Subpopulation „refraktär + intolerant“

Die als „refraktär+intolerant“ bezeichnete Subpopulation stellt die Summe der Patienten dar, die auf die vorherige antimykotische Behandlung entweder refraktär oder intolerant waren.

In der Subpopulation „refraktär+intolerant“ waren 10 der 11 refraktären Patienten refraktär auf Amphotericin B und 3 von 5 intoleranten Patienten waren intolerant auf Amphotericin B. Damit liegen mehr als 80% dieser Studienpopulation im Anwendungsgebiet B. Die in der Studie VITAL (9766-CL-0103) ausgewertete Subpopulation „refraktär+intolerant“ entspricht somit der Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Sie liegt somit im relevanten Anwendungsgebiet B.

#### Auswertung der Nebenwirkungen

Die Auswertung der Nebenwirkungen (alle Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse) wird ebenfalls für die mITT-Mucorales mit den oben dargestellten Subpopulationen durchgeführt und nicht - wie im Studienbericht der Studie VITAL (9766-CL-0103) vorgesehen – für die Safety-Population. Dies wird dadurch begründet, dass die Safety-Population alle eingeschlossenen Patienten beinhaltet - neben den Patienten mit Mukormykose auch die Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen. Die Safety-Population ist somit sehr heterogen, sodass die Sicherheit und Verträglichkeit von Isavuconazol (Cresemba®) für die Patienten im Anwendungsgebiet B nicht klar gezeigt werden kann.

Tabelle 4-32: Definition der Studienpopulationen der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Studie	Bezeichnung der Population im Studienbericht	Definition im Studienbericht <sup>a</sup>
9766-CL-0103 (VITAL)	<b>ITT (Intention-to-treat; n=146)</b>	Alle gemäß den vordefinierten Kriterien eingeschlossene Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, d.h. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher<sup>b</sup> invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung<sup>c</sup></li> <li>- Patienten mit einer invasiven Pilzkrankung, verursacht durch seltene Schimmel- und Hefe- oder dimorphe Pilze</li> </ul>
	<b>mITT –Mucorales (modified Intention-to-treat, n=37)</b>	Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung, verursacht durch die Mucorales-Pilze. Die Diagnosesicherheit wurde durch DRC beurteilt.
	<b>Primär (n=21)</b>	Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter Mukormykose, für die die Notwendigkeit einer antimykotischen Primärbehandlung bestand. Für die Diagnose der Mukormykose erfolgte der Nachweis der Erreger-Kultur oder histologischer/zytologischer Nachweis.
	<b>refraktär (n=11)</b>	Patienten mit einer gesicherten oder wahrscheinlicher (nachgewiesen durch Erreger-Kultur) Mukormykose, die auf die ursprüngliche antimykotische Therapie <sup>d</sup> refraktär waren, was durch folgende Kriterien definiert wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eindeutige Dokumentation der Progression der Mukormykose<sup>e</sup></li> <li>- Fehlendes klinisches Ansprechen nach 7 Tagen der</li> </ul>

antimykotischen Therapie	
<b>intolerant (n=5)</b>	<p>Patienten mit einer gesicherten oder wahrscheinlicher (nachgewiesen durch Erreger-Kultur) Mukormykose, die auf die gegenwärtige antimykotische Therapie<sup>f</sup> intolerant waren, was durch folgende Kriterien definiert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdopplung der Serum-Kreatinin-Werte (sodass höhere Werte als die Obergrenze des Normalwertes vorlagen) innerhalb der 48 Stunden</li> <li>- Serum-Kreatinin-Werte &gt; 2.0 mg/mL und gegenwärtige Therapie mit einem Polyen (Amphotericin B) oder iv-Voriconazol</li> <li>- Andere signifikante unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der gegenwärtigen Studienmedikation stehen und zum Therapieabbruch führten (wie zum Beispiel anhaltende Sehstörung, allergische Reaktionen, Fototoxizität, schwere unerwünschte Ereignisse an der Infusionsstelle)</li> </ul>
<b>refraktär+intolerant (n=16)</b>	Summe der Patienten aus den Subpopulationen „refraktär“ und „intolerant“.
<p><sup>a</sup>: Die ausführliche Beschreibung der Diagnosekriterien befindet sich in Tabelle 4-33.  <sup>b</sup>: 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.  <sup>c</sup>: Die Nierenfunktionsstörung war definiert als Kreatinin-Clearance &lt; 50 mL/min  <sup>d</sup>: Bei 10 von 11 Patienten handelte es sich um Amphotericin B  <sup>e</sup>: Ausschließlich radiologische Progression der Krankheit war nicht ausreichend für das Erfüllen des Kriteriums  <sup>f</sup>: Bei 3 von 5 Patienten handelte es sich dabei um Amphotericin B</p>	

Tabelle 4-33: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Diagnose der invasiven Pilzerkrankung <sup>a</sup>	Definition
<b>nachgewiesen<sup>b</sup></b>	<p>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)</p>
<b>wahrscheinlich</b>	<p>Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen UND mindestens einem mykologischen Kriterium:  <u>Wirtsfaktoren:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenie (ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L [<math>&lt; 500/\text{mm}^3</math>]) für <math>\geq 10</math> Tage</li><li>• durchgeführte Allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation</li><li>• Behandlung mit Immunsuppressiva in den letzten 90 Tagen (Cyclosporin, Tacrolimus, Monoklonale Antikörper oder Nukleosidanaloga)</li><li>• Angeborene Immunschwäche</li></ul> <p><u>Klinische Anzeichen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erkrankung der unteren Atemwege</li><li>• Sino-nasale Infektion</li><li>• Infektion des zentralen Nervensystems</li></ul> <p><u>Mykologische Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zytologischer, mikroskopischer Nachweis oder Erreger-Kultur einer nichtsterilen Probe</li><li>• Galactomannannachweis im Serum</li></ul>
<b>möglich<sup>c</sup></b>	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen (siehe oben)
<sup>a</sup> : Die Beschreibung der invasiven Pilzerkrankungen entspricht den Kriterien der EORTC/MSG ( <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group</i> ) [12]	
<sup>b</sup> : Vorhandensein von Wirtsfaktoren oder klinischen Anzeichen ist bei den Patienten, die die obengenannten Kriterien der nachgewiesenen invasiven Pilzerkrankung erfüllen, für die Diagnosestellung nicht erforderlich.	
<sup>c</sup> : 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.	

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Behandlungszeitraum	Isavuconazol <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
9766-CL-0103 (VITAL)	<p data-bbox="584 636 863 703"><u>intravenös:</u> 200 mg alle 8 ± 2 Stunden</p> <p data-bbox="584 723 1038 790"><u>oral:</u> 2 Hartkapseln à 100 mg alle 8 ± 2 Stunden</p> <p data-bbox="584 810 823 878"><u>intravenös:</u> 200 mg einmal täglich</p> <p data-bbox="584 898 999 976"><u>oral:</u> 2 Hartkapseln à 100 mg einmal täglich</p>	weitere nicht-medikamentöse Therapien (chirurgische Resektion) bei entsprechender Indikation sind nicht ausgeschlossen
Anfangsdosis (0 – 48 Stunden der Behandlung)		
Erhaltungsdosis (ab Tag 3 bis zum Behandlungsende)		
<sup>a</sup> : 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 4-35: 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 (%)
<b>9766-CL-0103 (VITAL), ITT</b>								
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) gesichert: 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)
<b>9766-CL-0103 (VITAL), mITT-Mucorales</b>								
37	48,5 ± 15,51	7 (18,9)/ 30 (81,1)	wahrschein- lich: 5 (13,2) gesichert: 32 (84,2)	Lunge (LRTD): 10 (27,0) Sinus: 16 (43,2) Disseminiert: 11 (29,7) ZNS: 6 (16,2)	13 (35,1)	18 (48,6)	10 (27,0)	11 (29,7)
<b>mITT-Mucorales, Therapiestatus primär</b>								
21	51,7 ± 14,72	17 (81,0)/ 4 (19,0)	wahrschein- lich: 3 (13,6) gesichert: 18 (81,8)	Lunge (LRTD): 1 (4,8) Sinus: 13 (61,9) Disseminiert: 8 (38,1) ZNS: 6 (28,6)	4 (19,0)	11 (52,4)	4 (19,0)	6 (28,6)
<b>mITT-Mucorales, Therapiestatus refraktär</b>								
11	46,4 ± 16,55	8 (72,7)/ 3 (27,3)	wahrschein- lich: 1 (9,1) gesichert: 10 (90,9)	Lunge (LRTD): 5 (45,5) Sinus: 3 (27,3) Disseminiert: 2 (18,2) ZNS: 0 (0,0)	4 (36,4)	1 (20,0)	5 (45,5)	3 (27,3)
<b>mITT-Mucorales, Therapiestatus intolerant</b>								

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 (%)
5	39,6 ± 15,22	5 (100,0) / 0 (0,0)	wahrschein- lich: 1 (20,0)  gesichert 4 (80,0)	Lunge (LRTD): 4 (80,0)  Sinus: 0 (0,0)  Disseminiert: 1 (20,0)  ZNS: 0 (0,0)	5 (100,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
<b>mITT-Mucorales, Therapiestatus refraktär + intolerant</b>								
16	44,3 ± 15,96	13 (81,3) / 3 (18,8)	wahrschein- lich: 2 (12,5)  gesichert: 14 (87,5)	Lunge (LRTD): 9 (56,25)  Sinus: 3 (18,75)  Disseminiert: 3 (18,75)  ZNS: 0 (0,0)	9 (56,3)	7 (43,8)	6 (37,5)	5 (31,3)
<p>BMT: Knochenmarktransplantation (<i>bone marrow transplant</i>)</p> <p>HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)</p> <p>IFD: Invasive Pilzkrankung (<i>invasive fungal disease</i>)</p> <p>LRTD: Erkrankung der unteren Atemwege (<i>lower respiratory tract disease</i>)</p> <p>ZNS: Zentrales Nervensystem</p>								

*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®) unter anderem in erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, beschreibt.

Der Beginn der Therapie war laut Studienprotokoll sowohl mit oralem als auch mit intravenösem Isavuconazol (Cresemba®) 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 Behandlungsende<sup>20</sup>.

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 (Cresemba®) 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.

#### **4.3.2.3.2.2 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.*

---

<sup>20</sup> Maximal 180 Tage.

Tabelle 4-36: 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 <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch

<sup>a</sup>: 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 und Endpunkterheber verblindet. Weiterhin gab es keine Vergleichsgruppe mit entsprechendem Komparator. Die statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Clinical Study Report dargestellt. Insgesamt ergibt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die eingeschlossene Studie.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität <sup>1</sup>	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

<sup>1</sup>: 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 radiologische Ansprechen bewertet. Da nur die Einzelkomponente „Klinisches Ansprechen“ als patientenrelevant eingestuft wird, wird nur dieses im vorliegenden Dossier dargestellt.

#### 4.3.2.3.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtmortalität – 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 4-38: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
VITAL 9766-CL-0103	<p>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.</p> <p>Patienten, deren Status am Tag 42 bzw. 84 unbekannt war, flossen als verstorben in die Analyse ein.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden die nicht verstorbenen Patienten am letzten Untersuchungstag zensiert.</p>

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 4-39: 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	nein	ja	ja	ja	hoch
<sup>a</sup> : 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 Verzerrungspotenzial 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 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT-Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Tag 42</b>					
<b>Anzahl verstorbener Patienten n (%)</b>	14 (37,8)	7 (33,3)	5 (45,5)	2 (40,0)	7 (43,8)
<b>Tag 84</b>					
<b>Anzahl verstorbener Patienten n (%)</b>	16 (43,2)	9 (42,9)	5 (45,5)	2 (40,0)	7 (43,8)

Bis einschließlich Tag 42 sind 14 von 37 (37,8%) und bis einschließlich Tag 84 16 von 37 (43,2%) Patienten der mITT-Mucorales-Population unter Isavuconazol (Cresemba®) verstorben.

Von den Patienten, die entweder refraktär oder intolerant auf Amphotericin B-Behandlung waren, sind 7 von 16 (43,8%) Patienten verstorben. Das gilt sowohl für die Auswertung bis einschließlich Tag 42 als auch bis einschließlich Tag 84.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sind in den Populationen mITT-Mucorales und "refraktär+intolerant" sehr ähnlich. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass auch bei Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen die Anwendung von Amphotericin B nicht angemessen ist, Isavuconazol (Cresemba®) eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Mortalität aufweist, wie bei den Patienten der "refraktär+intolerant"-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103).

Im Abschnitt 4.4.2 findet sich die abschließende Beurteilung der Ergebnisse unter der Berücksichtigung der vorhandenen Evidenzlage.

*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 4-41: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ Prüfarzt

Studie	Operationalisierung
VITAL 9766-CL-0103	<p>Klinisches Ansprechen wurde am Tag 42, Tag 84 und am Tag des Behandlungsende (EOT) durch den Prüfarzt bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, operationalisiert.</p> <p>Es handelt sich hierbei um einen binären Endpunkt, der als erreicht gezählt wird, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [1].</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einige klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen.</li> </ul> <p>Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen oder sich verschlechtern.</li> </ul> <p>Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen, wurden als "nicht zutreffend" bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als "Endpunkt nicht erreicht" ein.</p>

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 4-42: 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	nein	ja	ja	ja	hoch

<sup>a</sup>: 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 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 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ Prüfarzt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT- Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Tag 42</b>					
<b>Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)</b>	19 (57,6)	13 (65,0)	4 (44,4)	2 (50,0)	6 (46,2)
<b>Nicht zutreffend<sup>a</sup></b>	4	1	2	1	3
<b>Tag 84</b>					
<b>Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)</b>	14 (41,2)	10 (50,0)	2 (22,2)	2 (40,0)	4 (28,6)
<b>Nicht zutreffend<sup>a</sup></b>	3	1	2	0	2
<b>Behandlungsende/ EOT</b>					
<b>Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)</b>	18 (54,0)	13 (65,0)	3 (33,3)	2 (50,0)	5 (54,5)
<b>Nicht zutreffend<sup>a</sup></b>	4	1	2	1	3
<sup>a</sup> : Patienten ohne klinischen Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder keine Entwicklung der klinischen Symptome im Studienzeitraum wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.					

Bis Tag 42 wiesen 19 von 33 (57,6%), bis Tag 84 14 von 33 (41,2%) und bis zum individuellen Behandlungsende 18 von 33 (54%) Patienten der mITT-Mucorales-Population unter Isavuconazol (Cresemba®) klinisches Ansprechen nach Beurteilung des Studienarztes auf.

Von den Patienten, die entweder refraktär oder intolerant auf eine Amphotericin B - Behandlung waren, haben bis Tag 42 bzw. 84 6 von 13 bzw. 4 von 14 (46,2% bzw. 28,6%) den Endpunkt klinisches Ansprechen erreicht.

Der Anteil der Patienten, die nach Beurteilung des Prüfarztes klinisches Ansprechen auf die Isavuconazol-Therapie zeigten ist unter den ausgewerteten Subpopulationen ähnlich. Weitere Aussagen (Vergleich zwischen den Subpopulationen bzw. zwischen den Zeitpunkten) sind aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht möglich.

*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 4-44: Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechen/ DRC

Studie	Operationalisierung
VITAL 9766-CL-0103	<p>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.</p> <p>Es handelt sich hierbei um einen binären Endpunkt, der als erreicht gezählt wird, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen [1].</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einige klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen.</li> </ul> <p>Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine klinischen Symptome und keine physischen Befunde abklingen.</li> </ul> <p>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.</p>

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 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	nein	ja	ja	ja	hoch
<sup>a</sup> : 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 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 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen/ DRC – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT-Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Tag 42</b>					
Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	15 (45,5)	10 (50,0)	3 (33,3)	2 (50,0)	5 (38,5)
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	4	1	2	1	3
<b>Tag 84</b>					
Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	12 (36,4)	8 (40,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	4 (30,8)
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	4	1	2	1	3
<b>Behandlungsende/ EOT</b>					
Anzahl Patienten mit Ansprechen n (%)	14 (45,2)	10 (55,6)	2 (22,2)	2 (50,0)	4 (30,8)
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	4	1	2	1	3

<sup>a</sup>: Patienten ohne klinischen Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder keine Entwicklung der klinischen Symptome im Studienzeitraum wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Bis Tag 42 wiesen 15 von 33 (45,5%), bis Tag 84 12 von 33 (36,4%) und bis zum individuellen Behandlungsende 14 von 33 (45,2%) Patienten der mITT-Mucorales-Population unter Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) klinisches Ansprechen nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committee auf.

Von den Patienten, die entweder refraktär oder intolerant auf eine Amphotericin B - Behandlung waren, haben bis Tag 42 bzw. 84 5 von 13 bzw. 4 von 13 (38,5% bzw. 30,0%) den Endpunkt klinisches Ansprechen erreicht.

Der Anteil der Patienten, die klinisches Ansprechen nach Beurteilung des DRCs auf die Isavuconazol-Therapie zeigten ist unter den ausgewerteten Subpopulationen ähnlich. Weitere Aussagen (Vergleich zwischen den Subpopulationen bzw. zwischen den Zeitpunkten) sind aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht möglich.

*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 4-47: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse<sup>21</sup> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	<p><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.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden unerwünschte Ereignisse gezählt, die zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führe</li> <li>- lebensbedrohend sind</li> <li>- zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung/ Unfähigkeit führen</li> <li>- zu einer kongenitalen Abnormalität führen oder in einem Geburtsdefekt resultieren</li> <li>- einer Krankenhauseinweisung bedürfen</li> </ul> <p>zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades:</u> Die Zuordnung der Schweregrade erfolgte nach Beurteilung des Prüfarztes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leicht: Unwohlsein, aber keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität</li> <li>- moderat: Unwohlsein, welches zur Reduktion der täglichen Aktivitäten führt</li> <li>- schwer: Arbeitsunfähigkeit</li> </ul> <p><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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <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.</li> <li>- <u>Möglicher kausaler Zusammenhang:</u> Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht,</li> </ul>

<sup>21</sup> 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 führten; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

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 Absetzten 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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse<sup>22</sup> 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	nein	ja	ja	ja	hoch
<sup>a</sup> : 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 Verzerrungspotenzial 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 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT-Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	35 (94,6)	20 (95,2)	10 (90,9)	5 (100,0)	15 (93,8)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	28 (75,7)	17 (81,0)	8 (72,7)	3 (60,0)	11 (68,8)
<b>Unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen</b>					
Anzahl der Patienten	13	3	7	3	10

<sup>22</sup> 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 führten; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Population	mITT-Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
mit Ereignis n (%)	(35,1)	(14,3)	(63,6)	(60,0)	(62,5)
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</b>					
Anzahl der Patienten	7	2	4	1	5
mit Ereignis n (%)	(18,9)	(9,5)	(36,4)	(20,0)	(31,3)

Es traten bei 94,6% der Patienten in der mITT-Mucorales und bei 93,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse auf.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt in der mITT-Mucorales-Population 75,7%. Es traten bei 68,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, schwerwiegende Ereignisse auf.

In der mITT-Mucorales-Population traten bei 35,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf. Daneben traten auch bei 62,5% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf.

Die unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind in dem relevanten Anwendungsgebiet B 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.

In der mITT-Mucorales-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 18,9% der Patienten zum Studienabbruch. Ebenso brachen 31,3% der Patienten, die refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B waren, die Studie aufgrund der unerwünschten Ereignisse ab.

### **Darstellung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen**

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 mITT-Mucorales-Population mit einem entsprechenden Ereignis unter Behandlung mit Isavuconazol sortiert.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT-Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	25 (67,6)	12 (57,1)	9 (81,8)	4 (80,0)	13 (81,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	22 (59,5)	13 (61,9)	6 (54,5)	3 (60,0)	9 (56,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	21 (56,8)	12 (57,1)	7 (63,6)	2 (40,0)	9 (56,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	19 (51,4)	12 (57,1)	5 (45,5)	2 (40,0)	7 (43,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	16 (43,2)	9 (42,9)	5 (45,5)	2 (40,0)	7 (43,8)
<b>Untersuchungen</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	13 (35,1)	8 (38,1)	4 (36,4)	1 (20,0)	5 (31,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	12 (32,4)	7 (33,3)	3 (27,3)	2 (40,0)	5 (31,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	12 (32,4)	5 (23,8)	5 (45,5)	2 (40,0)	7 (43,8)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	10 (27,0)	7 (33,3)	3 (27,3)	0 (0,0)	3 (18,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	10 (27,0)	6 (28,6)	4 (36,4)	0 (0,0)	4 (25,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	9 (24,3)	5 (23,8)	2 (18,2)	2 (40,0)	4 (25,0)
<b>Herzkrankungen</b>					
Anzahl der Patienten mit	9	4	3	2	5

Population	mITT-Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Ereignis n (%)</b>	(24,3)	(19,0)	(27,3)	(40,0)	(31,3)
<b>Augenerkrankungen</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	9 (24,3)	5 (23,8)	3 (27,3)	1 (20,0)	4 (25,0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	7 (18,9)	3 (14,3)	3 (27,3)	1 (20,0)	4 (25,0)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	7 (18,9)	4 (19,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	3 (18,8)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	6 (16,2)	1 (4,8)	3 (27,3)	2 (40,0)	5 (31,3)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	5 (13,5)	2 (9,5)	2 (18,2)	1 (20,0)	3 (18,8)
<b>Erkrankung der Leber und Gallenblase</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	4 (10,8)	2 (9,5)	2 (18,2)	0 (0,0)	2 (12,5)
<b>Erkrankung des Immunsystems</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	4 (10,8)	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (40,0)	3 (18,8)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	4 (10,8)	2 (9,5)	2 (18,2)	0 (0,0)	2 (12,5)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	4 (10,8)	3 (14,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (6,3)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)</b>	3 (8,1)	1 (4,8)	2 (18,2)	0 (0,0)	2 (12,5)

Insgesamt sind in der Studie VITAL in der mITT-Mucorales-Population unerwünschte Ereignisse in fast allen Systemorganklassen aufgetreten (mit Ausnahme der Systemorganklassen „Chirurgische und medizinische Eingriffe“, „Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Soziale Umstände“ und „Kongenitale, familiären und genetische Erkrankungen“).

Am häufigsten traten die unerwünschten Ereignisse in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (67,6%), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (59,5%) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (56,8%) 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.

#### 4.3.2.3.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT- Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<b>Psychiatrische Erkrankungen (ausgewählte Preferred Terms)<sup>a</sup></b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	11 (29,7)	7 (33,3)	3 (27,3)	1 (20,0)	4 (25,0)
<b>Augentoxizität (ausgewählte Preferred Terms)<sup>b</sup></b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	5 (13,5)	4 (19,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (6,3)
<b>Torsade de Pointes (Herzerkrankungen)<sup>c</sup></b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	2 (5,4)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle (ausgewählte Preferred Terms)<sup>d</sup></b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)<sup>e</sup></b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Akute Pankreatitis</b>					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<sup>a</sup> : 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					

Population	mITT- Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
<p><sup>b</sup>: 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</p> <p><sup>c</sup>: Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Elektrokardiogramm QT verlängert, Bewusstlosigkeit, plötzlicher Herztod, Synkope, ventrikuläre Tachykardie</p> <p><sup>d</sup>: Infektionen NEC, Reaktionen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßinfektionen</p> <p><sup>e</sup>: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Schock, toxischer Hautausschlag</p>					

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: „Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle“, „Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR)“ und „akute Pankreatitis“.

Die meisten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten in der Kategorie psychiatrische Erkrankungen auf. 29,7% der Patienten in der mITT-Mucorales-Population hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis dieser Systemorganklasse unter Isavuconazol-Behandlung.

In der Kategorie „Augentoxizität“ traten bei 13,5% der Patienten aus der mITT-Mucorales-Population unerwünschte Ereignisse auf und bei 6,3% der Patienten, die refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B waren.

#### 4.3.2.3.3.2 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.*

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 [13]. Diese sind im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da die Safety-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) größtenteils Patienten außerhalb des relevanten Anwendungsgebiets einschließt (109 von 146 Patienten, 75%). Die Ergebnisse zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen sind dem Studienbericht zu entnehmen.

Die Durchführung weiterer Subgruppenanalysen auf Basis der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet („refraktär+intolerant“) ist aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen (n=16) nicht zielführend.

#### 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 0) 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<sup>23</sup> (beurteilt durch den Prüfarzt oder DRC) und unerwünschte Ereignisse für erwachsene Patienten mit Mukormykose. Ferner sind die Ergebnisse auch für Patienten dargestellt, die auf die Behandlung mit Amphotericin B refraktär oder intolerant waren.

Die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 betrug unter den Patienten mit Mukormykose (mITT-Mucorales) 37,8% bzw. 43,2% bis Tag 84. Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (refraktär+intolerant) betrug die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 sowie bis einschließlich Tag 84 43,8%.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sind in den Populationen mITT-Mucorales und „refraktär+intolerant“ sehr ähnlich. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass auch bei Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen die Anwendung von Amphotericin B nicht angemessen ist, Isavuconazol (Cresemba®) eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Mortalität aufweist, wie bei den Patienten der „refraktär+intolerant“-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103).

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des Prüfarztes von 57,6%, 41,2% und 54,0% der Patienten mit Mukormykose zu den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und individuelles Behandlungsende erreicht. Unter den Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen war, erreichten entsprechend 46,2%, 28,6% und 38,5% den Endpunkt zu den genannten Zeitpunkten.

---

<sup>23</sup> 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 [1].

Das klinische Ansprechen wurde nach Beurteilung des DRC von 45,5%, 36,4% und 45,2% der Patienten mit Mukormykose zu den Zeitpunkten Tag 42, Tag 84 und individuelles Behandlungsende erreicht. Unter den Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen war, erreichten entsprechend 38,5%, 30,8% und 30,8% den Endpunkt zu den genannten Zeitpunkten.

Es traten bei 94,6% der Patienten in der mITT-Mucorales und bei 93,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse auf.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt in der mITT-Mucorales-Population 75,7%. Es traten bei 68,8% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, schwerwiegende Ereignisse auf.

In der mITT-Mucorales-Population traten bei 35,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf. Daneben traten auch bei 62,5% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, auf.

Die unerwünschten Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind in dem relevanten Anwendungsgebiet B 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.

In der mITT-Mucorales-Population führten unerwünschte Ereignisse unter Isavuconazol-Behandlung bei 18,9% der Patienten zum Studienabbruch. Ebenso brachen 31,3% der Patienten, die refraktär oder intolerant gegenüber Amphotericin B waren, die Studie aufgrund der unerwünschten Ereignisse ab.

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.

#### **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<sup>®</sup>) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) 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.

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.

Die Zulassungsstudie VITAL (9766-CL-0103) weist als eine einarmige Studie mit einer geringen Patientenzahl ein hohes Verzerrungspotenzial auf. 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.*

Bisher existiert nur eine systemische Behandlungsoption zur Behandlung von Mukormykose, nämlich Amphotericin B. Für die Patienten im hier betrachteten Anwendungsgebiet ist eine Behandlung mit Amphotericin B aber ausgeschlossen, sodass für sie mit Isavuconazol (Cresemba®) erstmalig eine in Deutschland zugelassene und geprüfte systemische Therapie möglich ist.

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. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. 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.

Um das Ausmaß der Wirksamkeit von Isavuconazol (Cresemba®) in der relevanten Patientenpopulation beurteilen zu können, wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103) in den Kontext des klinischen Behandlungsalltags gestellt. Die Sterblichkeitsrate aus der Studie VITAL (9766-CL-0103) wurde mit der in der Literatur berichteten Sterblichkeitsrate von unbehandelten Patienten verglichen.

Dieser Vergleich ist angebracht, da man davon ausgehen kann, dass die Mortalität bei den Patienten im Anwendungsgebiet B (für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist) aufgrund der fehlenden zugelassenen Therapiealternativen vergleichbar ist mit der Sterblichkeit von Patienten mit Mukormykose, die keine antimykotische Therapie erhalten haben.

Zu diesem Zweck wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt, um Studien und weitere Untersuchungen zu identifizieren, in denen die Sterblichkeitsraten von unbehandelten<sup>24</sup> Patienten mit Mukormykose berichtet werden. Die Rationale, die Methodik und das Ergebnis dieser Informationsbeschaffung sind im Abschnitt 4.5.2 ausführlich beschrieben.

Dabei wurden 4 Publikationen identifiziert, welche die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien trafen:

- Gupta et al., 1999 [2]
- Roden et al., 2005 [3]
- Pagano et al., 2009 [4]
- Skiada et al., 2011 [5]

Die gewichtete mittlere Sterblichkeitsrate aus der Literatur für die unbehandelten Patienten mit Mukormykose lag bei 83,4%, die Gesamtmortalität in der Studie VITAL (9766-CL-0103) lag bei 43,8% bei Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren,

---

<sup>24</sup> Behandlung mittels chirurgischer Resektion war erlaubt.

was einer absoluten Risikodifferenz von  $83,4\% - 43,8\% = 39,6\%$  entspricht (siehe Tabelle 4-1).

Die zur Beantwortung der Fragestellung identifizierten Publikationen weisen Limitationen hinsichtlich der Zeiträume, Länder/ Regionen und Methodik der Datenerhebung sowie der Studiengröße auf. Außerdem wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnosestellung post mortem erfolgte. Die häufige post mortem-Diagnose in dieser Indikation spiegelt die Schwierigkeit der Diagnosestellung und der Abgrenzung hinsichtlich des Erregers wider und kann in diesem Zusammenhang als eine Untermauerung der sehr hohen Sterblichkeit der unbehandelten Mukormykose-Patienten angesehen werden. Es ist somit offensichtlich, dass die Sterblichkeit von unbehandelten Patienten mit Mukormykose bei über 80% liegt und sogar 100% erreichen kann.

Tabelle 4-52: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Behandlung	Isavuconazol (Cresemba®)		unbehandelt				Mittelwert <sup>a</sup>
	mITT- Mucorales / VITAL (n=37)	refraktär + intolerant/ VITAL (n=16)	Gupta et al., 1999 (n=12)	Roden et al., 2005 (n=333)	Pagano et al., 2009 (n=9)	Skiada et al., 2011 (n=31)	
Anzahl verstorbener Patienten n (%)	14 (37,8%)	7 (43,8%)	12 (100%)	274 (82,3%)	9 (100%)	26 (83,9%)	83,4%

a: gewichtet nach Anzahl der Patienten

Eine vergleichbare Analyse der Sterblichkeit von unbehandelten Patienten wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von Isavuconazol (Cresemba®) der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vorgelegt, die Angaben aus den Publikationen von Roden et al., 2005 und Skiada et al., 2011 sowie einer weiteren nicht publizierten Analyse der Fungiscope-Registerdaten beinhaltet<sup>25</sup> [6].

Die hier zitierte Analyse berichtet höhere Sterblichkeitsraten aus den Publikationen von Roden et al. (233/241; 96,7%) und Skiada et al. (21/22; 95,5%), da nur Patienten betrachtet wurden, die weder eine medikamentöse noch eine nicht-medikamentöse (chirurgische) antimykotische Behandlung erhalten haben. Im vorliegenden Dossier werden für den Vergleich der Sterblichkeitsraten auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine chirurgische Resektion zur Behandlung von Mukormykose durchgeführt wurde, um die Vergleichbarkeit mit den Studienbedingungen der Studie VITAL (9766-CL-0103) zu gewährleisten.

<sup>25</sup> Von den 136 in der Fungiscope-Datenbank identifizierten Patienten mit Mukormykose, erhielten 29 keine antimykotische Behandlung, davon sind bis einschließlich Tag 42 alle verstorben (100%).

Trotz der bekannten Limitationen kam die FDA zu dem Schluss, dass die Annahme des sehr hohen Mortalitätsrisikos bei unbehandelten Patienten mit Mukormykose realistisch sei und die in der Literatur berichteten Sterblichkeitsraten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Sterblichkeitsraten der unbehandelten Patienten mit Mukormykose entsprächen.

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

- Wirksamkeit sowohl gegen Aspergillus- als auch gegen die Mucorales-Spezies. Angesichts der schwierigen Diagnosestellung und Abgrenzung hinsichtlich der Erreger (Aspergillus und Mucorales) bringt Isavuconazol (Cresemba®) eine erhöhte Therapiesicherheit mit sich.
- Isavuconazol (Cresemba®) verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil, insbesondere im Bereich Nephrotoxizität.
- Möglichkeit der oralen Behandlung, was von besonderer Bedeutung für die Langzeitbehandlung ist, welche viele Patienten benötigen, deren Grunderkrankung eine anhaltende Immunsuppression impliziert.

Da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (hier dargestellt als deutliche Reduktion der Sterblichkeitsrate) und somit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, ergibt sich unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Mukormykose gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Isavuconazol (Cresemba®).

Der beträchtliche Zusatznutzen für die Patienten ergibt sich des Weiteren daraus, dass für dieses schwer kranke Kollektiv mit hohem Leidensdruck und hoher Sterblichkeit nun eine in Deutschland zugelassene systemische Therapie existiert

#### **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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Mukormykose, für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist	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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

##### 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.*

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. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. 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.

Somit lautet die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage (siehe auch Abschnitt 4.2.1):

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba®) im Sinne des § 35a SGB V bei erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Isavuconazol (Cresemba®) erfolgte im vorliegenden Anwendungsgebiet „Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“ auf Basis der einarmigen Studie VITAL (9766-CL-0103).

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) bewerten zu können, ist der Nachweis erforderlich, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention oder Placebo besteht. Nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist dieser Nachweis primär auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt, um eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten. Im ersten Schritt beschränkte sich die Suche auf publizierte Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien mit Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Im zweiten Schritt wurde die Suche ohne Einschränkung des Studientyps vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Bei dieser Informationsbeschaffung wurden keine weiteren Studien (bzw. weitere Untersuchungen) zur Beantwortung der im Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung identifiziert.

Um das Ausmaß der Wirksamkeit von Isavuconazol (Cresemba<sup>®</sup>) in der relevanten Patientenpopulation trotz alledem beurteilen zu können, ist es angebracht und notwendig, die Ergebnisse der Studie VITAL (9766-CL-0103) zur Gesamtmortalität in den Kontext des klinischen Behandlungsalltags zu stellen.

Hierfür sollen die Ergebnisse der Studie VITAL (9766-CL-0103) mit Angaben zur Sterblichkeit aus anderen Studien mit unbehandelten<sup>26</sup> Patienten mit Mukormykose verglichen werden. Dieser Vergleich ist angebracht, da man davon ausgehen kann, dass die Mortalität bei den Patienten im Anwendungsgebiet B (für die eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist) aufgrund der fehlenden zugelassenen Therapiealternativen vergleichbar ist mit der Sterblichkeit der Patienten mit Mukormykose, die keine antimykotische Therapie erhalten haben.

Zu diesem Zweck wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt, um Studien und weitere Untersuchungen zu identifizieren, in denen die Sterblichkeitsraten von unbehandelten<sup>26</sup> Patienten mit Mukormykose berichtet werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien für diese systematische sind der Tabelle 4-54 und der Tabelle 4-55 zu entnehmen.

---

<sup>26</sup> Behandlung mittels chirurgischer Resektion war erlaubt..

Tabelle 4-54: Einschlusskriterien für systematische Suche in den Literaturdatenbanken und Studienregistern nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose.

<b>Einschlusskriterien</b>		
<b>E1</b>	<b>Patientenpopulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten mit Mukormykose</li> </ul>
<b>E2</b>	<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unbehandelt (keine medikamentöse antimykotische Therapie)</li> <li>• Chirurgische Resektion erlaubt</li> </ul>
<b>E3</b>	<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend
<b>E4</b>	<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität bzw. Überlebensrate</li> </ul>
<b>E5</b>	<b>Studien- und Publikationstypen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case Reports &gt; 5 Patienten entsprechend der definierten Patientenpopulation</li> <li>• Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache</li> <li>• Volltextpublikation</li> </ul>

Tabelle 4-55: Ausschlusskriterien für systematische Suche in den Literaturdatenbanken und Studienregistern nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose

	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Beispiel</b>
<b>A1</b>	<b>Patientenpopulation nicht entsprechend E1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder und Heranwachsende (unter 18 Jahre)</li> <li>• Patienten mit anderen Pilzkrankungen</li> </ul>
<b>A2</b>	<b>Intervention nicht entsprechend E2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentöse antimykotische Therapie</li> </ul>
<b>A3</b>	<b>Vergleichstherapie nicht entsprechend E3</b>	Nicht zutreffend
<b>A4</b>	<b>Endpunkte nicht entsprechend E4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Mortalität oder Überleben berichtet</li> </ul>
<b>A5</b>	<b>Studien- und Publikationstypen nicht entsprechend E5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch</li> <li>• Case Reports mit ≤5 Patienten</li> <li>• Nur Abstract vorliegend</li> <li>• Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge</li> </ul>
<b>A6</b>	<b>Art der Information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)</li> </ul>

Anhand des nachfolgenden Flussdiagramms sind der Selektionsprozess und das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche zur Darstellung von Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose illustriert. Die Relevanz der Treffer bezieht sich auf die in der Tabelle 4-54 angegebenen Einschluss- und in der Tabelle 4-55 angegebenen Ausschlusskriterien.

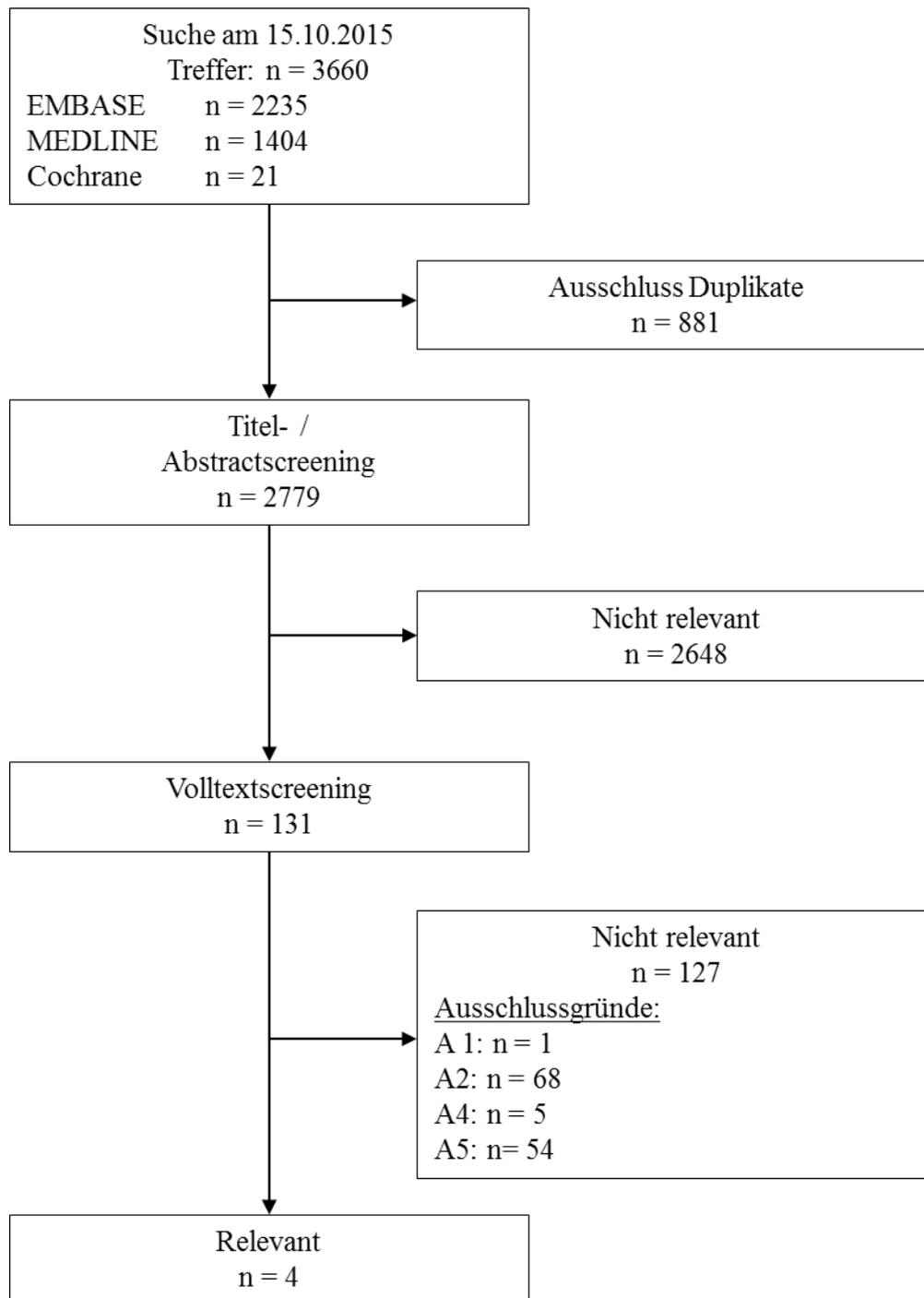


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.

Neben der Suche in den Literaturdatenbanken wurde ebenfalls eine systematische Suche nach Studien mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose 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 weiteren Studien identifiziert, welche die in Tabelle 4-54 definierten Einschlusskriterien erfüllen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt. Die Liste der ausgeschlossenen Studien ist im Anhang 4-D hinterlegt.

Es wurden insgesamt 4 Publikationen in den Literaturdatenbanken identifiziert, die die Einschlusskriterien aus der Tabelle 4-54 trafen und somit zur Beurteilung der Sterblichkeit in unbehandelten Patienten mit Mukormykose herangezogen werden konnten:

- Gupta et al., 1999 [2]
- Roden et al., 2005 [3]
- Pagano et al., 2009 [4]
- Skiada et al., 2011 [5]

Bei der Publikation von Gupta et al. handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten, die am Postgraduate Institute of Medical Education in Chandigarh, Indien im Zeitraum zwischen 1986 und 1997 erhoben wurden. Es wurden insgesamt 45 Patienten mit systemischer Mukormykose beschrieben, 18 davon litten an renaler Mukormykose und wurden von den Autoren näher beschrieben. 12 Patienten erhielten zuvor keine Behandlung und verstarben alle (100% Sterblichkeitsrate). Bei allen Patienten wurde die Diagnose post mortem gestellt.

Bei der Publikation von Roden et al. handelt es sich um einen systematischen Review, welcher 929 berichtete Mukormykose-Fälle einschließt. Von den dort beschriebenen Patienten erhielten 333 keine antimykotische Therapie, wovon 274 – also 82,3% - verstorben sind.

Pagano et al. beschreiben eine von der European Confederation of Medical Mycology initiierte Untersuchung, die in Italien im Zeitraum zwischen 2004 und 2007 in 49 klinischen Zentren durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 60 Patienten mit Mukormykose beschrieben, 9 von denen erhielten aufgrund des vorzeitigen Todes keine Behandlung (100% Sterblichkeitsrate).

In der Publikation von Skiada et al. wird von 230 Fällen der gesicherten oder wahrscheinlichen Mukormykose, die dem Register der Europäischen Gesellschaft der medizinischen Mykologie (ECMM) aus 13 europäischen Ländern im Zeitraum zwischen 2005 und 2007 gemeldet wurden, berichtet. Von allen erfassten Fällen der Mukormykose erhielten 33 Patienten keine medikamentöse antimykotische Therapie, bei 9 von diesen Patienten wurde eine chirurgische Resektion durchgeführt. Die Sterblichkeit wurde für 31 Patienten beschrieben und betrug 83,9%.

Die gewichtete mittlere Sterblichkeitsrate aus der Literatur für die unbehandelten Patienten mit Mukormykose lag bei 83,4%, die Gesamtmortalität in der Studie VITAL (9766-CL-0103)

lag bei 43,8% bei Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, was einer absoluten Risikodifferenz von 83,4%- 43,8% = 39,6% entspricht (siehe Tabelle 4-56).

Die zur Beantwortung der Fragestellung identifizierten Publikationen weisen Limitationen hinsichtlich der Zeiträume, Länder/ Regionen und Methodik der Datenerhebung sowie der Studiengröße auf. Außerdem wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnosestellung post mortem erfolgte. Die häufige post mortem-Diagnose in dieser Indikation spiegelt die Schwierigkeit der Diagnosestellung und der Abgrenzung hinsichtlich des Erregers wider und kann in diesem Zusammenhang als eine Untermauerung der sehr hohen Sterblichkeit der unbehandelten Mukormykose-Patienten angesehen werden. Es ist somit offensichtlich, dass die Sterblichkeit von unbehandelten Patienten mit Mukormykose bei über 80% liegt und sogar 100% erreichen kann.

Tabelle 4-56: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL (9766-CL-0103)

Behandlung	Isavuconazol (Cresemba®)		unbehandelt				
	mITT- Mucorales / VITAL (n=37)	refraktär + intolerant/ VITAL (n=16)	Gupta et al., 1999 (n=12)	Roden et al., 2005 (n=333)	Pagano et al., 2009 (n=9)	Skiada et al., 2011 (n=31)	Mittel- wert <sup>a</sup>
Anzahl verstorbener Patienten n (%)	14 (37,8%)	7 (43,8%)	12 (100%)	274 (82,3%)	9 (100%)	26 (83,9%)	83,4%

a: gewichtet nach Anzahl der Patienten

Eine vergleichbare Analyse der Sterblichkeit von unbehandelten Patienten wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von Isavuconazol (Cresemba®) der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vorgelegt, die Angaben aus den Publikationen von Roden et al., 2005 und Skiada et al., 2011 sowie einer weiteren nicht publizierten Analyse der Fungiscope-Registerdaten beinhaltet<sup>27</sup> [6].

Die hier zitierte Analyse berichtet höhere Sterblichkeitsraten aus den Publikationen von Roden et al. (233/241; 96,7%) und Skiada et al. (21/22; 95,5%), da nur Patienten betrachtet wurden, die weder eine medikamentöse noch eine nicht-medikamentöse (chirurgische) antimykotische Behandlung erhalten haben. Im vorliegenden Dossier werden für den Vergleich der Sterblichkeitsraten auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine chirurgische

<sup>27</sup> Von den 136 in der Fungiscope-Datenbank identifizierten Patienten mit Mukormykose, erhielten 29 keine antimykotische Behandlung, davon sind bis einschließlich Tag 42 alle verstorben (100%).

Resektion zur Behandlung von Mukormykose durchgeführt wurde, um die Vergleichbarkeit mit den Studienbedingungen der Studie VITAL (9766-CL-0103) zu gewährleisten.

Trotz der bekannten Limitationen kam die FDA zu dem Schluss, dass die Annahme des sehr hohen Mortalitätsrisikos bei unbehandelten Patienten mit Mukormykose realistisch sei und die in der Literatur berichteten Sterblichkeitsraten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Sterblichkeitsraten der unbehandelten Patienten mit Mukormykose entsprächen.

#### **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 2005<sup>28</sup>, Molenberghs 2010<sup>29</sup>). 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 2006<sup>30</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten 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.

<sup>28</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>31</sup>) 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 vorliegenden Dossier wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dargestellt.

#### 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).*

Tabelle 4-57: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen

Studie	Genau 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	Studienbericht inklusive Studienprotokoll [11]	VITAL (9766-CL-0103)

<sup>31</sup> 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. Basiela Medical Ltd., Quintiles GmbH (2013): Sample Case Report Form - VITAL (9766-CL-0103).
2. Gupta KL, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Jha V, Radotra BD, et al. (1999): Renal zygomycosis: an under-diagnosed cause of acute renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 14(11):2720-5.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. (2005): Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 41(5):634-53.
4. Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, et al. (2009): Zygomycosis in Italy: A survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *Journal of Chemotherapy*; 21(3):322-9.
5. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. (2011): Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 17(12):1859-67.
6. Food and Drug Administration (2015): FDA Briefing Document: Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting January 22, 2015: CRESEMBA®.
7. 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](http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-043/044 - Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose/der Mukormykose.
9. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/05/WC500090118.pdf).
10. 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>
11. 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.
12. 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.
13. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>32</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>32</sup> 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 4-58: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Embase 1974 to 2015 September 30	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>33</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	isavuconazo*.mp.	288
2	exp zygomycetes/	9609
3	exp zygomycosis/	5295
4	zygomyc*.mp.	3190
5	exp mucorales/	8169
6	exp mucormycosis/	4831
7	mucormyc*.mp.	5214
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	13840
9	refractory.mp.	138184
10	intoleran*.mp.	54502
11	resistan*.mp.	1072244
12	inappropriate.mp.	62536
13	insufficien*.mp.	255614
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1530720
15	random:.tw.	1025538
16	placebo:.mp.	360561
17	double-blind:.tw.	161411
18	#15 OR #16 OR #17	1250465
19	amphotericin.mp.	50656
20	#1 AND #8 AND #14 AND #18 AND #19	5

Die Suche in EMBASE ergab insgesamt 5 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

<sup>33</sup> 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 4-59: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 4 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 30, 2015, Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 30, 2015	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>34</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	isavuconazo*.mp.	109
2	BAL8557.mp.	9
3	BAL 8557.mp.	5
4	#1 OR #2 OR #3	113
5	exp zygomycosis/	3565
6	zygomyc*.mp.	2130
7	exp mucorales/	5212
8	exp mucormycosis/	3015
9	mucormyc*.mp.	3659
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	9048
11	refractory.mp.	93160
12	intoleran*.mp.	37247
13	resistan*.mp.	836935
14	inappropriate.mp.	46649
15	insufficien*.mp.	252465
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1227961
17	randomized controlled trial.pt.	411821
18	randomized.mp.	631743
19	placebo.mp.	173673
20	#17 OR #18 OR #19	684406
21	amphotericin.mp.	20591
22	#4 AND #10 AND #16 AND #20 AND #21	0

<sup>34</sup> 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.

Die Suche in MEDLINE ergab 0 Treffer.

Tabelle 4-60: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	isavuconaz*	2
2	BAL8557	3
3	#1 OR #2	4

Die Suche in Cochrane ergab insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

#### **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**

##### **Anhang 4-A4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol**

Tabelle 4-61: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Embase 1974 to 2015 September 30	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	isavuconazo*.mp.	288
2	exp zygomycetes/	9609
3	exp zygomycosis/	5295
4	zygomyc*.mp.	3190
5	exp mucorales/	8169
6	exp mucormycosis/	4831
7	mucormyc*.mp.	5214
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	13840
9	refractory.mp.	138184
10	intoleran*.mp.	54502
11	resistan*.mp.	1072244
12	inappropriate.mp.	62536
13	insufficien*.mp.	255614
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1530720
15	amphotericin.mp.	50656
16	#1 AND #8 AND #14 AND #15	17

Die Suche in EMBASE ergab insgesamt 17 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-62: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 4 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 30, 2015, Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 30, 2015	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	isavuconazo*.mp.	109
2	BAL 8557.mp.	5
3	BAL8557.mp.	9
4	#1 OR #2 OR #3	113
5	exp zygomycosis/	3565
6	zygomyc*.mp.	2130
7	exp mucorales/	5212
8	exp mucormycosis/	3015
9	mucormyc*.mp.	3659
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	9048
11	refractory.mp.	93160
12	intoleran*.mp.	37247
13	resistan*.mp.	836935
14	inappropriate.mp.	46649
15	insufficien*.mp.	252465
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1227961
17	amphotericin.mp.	20591
18	#4 AND #10 AND #16 AND #17	3

Die Suche in MEDLINE ergab insgesamt 3 Treffer. Keiner der beiden Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-63: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung Mukormykose in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
2	isavuconaz*	2
3	BAL8557	3
4	#1 OR #2	4

Die Suche in Cochrane ergab insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

### Anhang 4-A4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose

Tabelle 4-64: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Embase 1974 to 2015 September 30	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp zygomycetes/	9602
2	exp zygomycosis/	5295
3	zygomyc*.mp.	3190
4	exp mucorales/	8162
5	exp mucormycosis/	4831
6	mucormyc*.mp.	5214
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6	13833
8	exp epidemiological data/	2284385
9	exp epidemiology/	2303605
10	mortality.mp.	1007999
11	survival.mp.	1133580
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	3304407
13	#7 AND #12	2235

Tabelle 4-65: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 4 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 30, 2015, Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 30, 2015	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp zygomycosis/	3592
2	zygomyc*.mp.	2146
3	exp mucorales/	5253
4	exp mucormycosis/	3040
5	mucormyc*.mp.	3700
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	9128
7	exp Epidemiology/	23113
8	exp mortality/ or exp survival rate/	307076
9	mortality.mp.	567019
10	surviv*.mp.	1046228
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1555733
12	#6 AND #11	1404

Tabelle 4-66: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	MeSH descriptor: [Zygomycosis] explode all trees	4
2	MeSH descriptor: [Mucorales] explode all trees	4
3	mucormyc*	15
4	zygomyc*	6
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	21

**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*), 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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-67: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in *clinicaltrials*.

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
<b>Treffer</b>	37

Die Suche in *clinicaltrials.gov* ergab insgesamt 37 Treffer. Keiner der 37 Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

Tabelle 4-68: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in EU Clinical Trials Register.

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
<b>Treffer</b>	5

Die Suche in EU Clinical Trials Register ergab insgesamt 5 Treffer. Keiner der 5 Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

Tabelle 4-69: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
<b>Treffer</b>	58 Treffer zu 33 Studien

Die Suche in WHO International Clinical Trials Registry Platform ergab insgesamt 58 Treffer zu 33 Studien. Keine der 33 Studien erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

Tabelle 4-70: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in Pharmnet.Bund.

<b>Studienregister</b>	Pharmnet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Isavuconazole [Textfelder]
<b>Treffer</b>	2

Die Suche in Pharmnet.Bund. ergab insgesamt 2 Treffer. Keiner der beiden Treffer erfüllte die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

#### **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****Anhang 4-B4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol**

Tabelle 4-71: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
<b>Treffer</b>	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 4-5.

Tabelle 4-72: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in EU Clinical Trials Register.

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
<b>Treffer</b>	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 4-5.

Tabelle 4-73: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole OR isavuconazonium OR 8557
<b>Treffer</b>	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 4-5.

Tabelle 4-74: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykose in Pharmnet.Bund.

<b>Studienregister</b>	Pharmnet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	isavuconazole[Textfelder]
<b>Treffer</b>	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 4-5.

#### **Anhang 4-B4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose**

Tabelle 4-75: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	"invasive fungal infection" OR "invasive fungal disease" OR zygomycosis OR mucormycosis
<b>Treffer</b>	140

Tabelle 4-76: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in EU Clinical Trials Register.

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	"invasive fungal infection" OR "invasive fungal disease" OR zygomycosis OR mucormycosis
<b>Treffer</b>	26

Tabelle 4-77: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	invasive fungal infection OR invasive fungal disease OR zygomycosis OR mucormycosis
<b>Treffer</b>	95 Treffer zu 58 Trails

Tabelle 4-78: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose in Pharmnet.Bund.

<b>Studienregister</b>	Pharmnet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	mucormycosis[Textfelder] ODER zygomycosis[Textfelder] ODER invasive fungal infection[Textfelder] ODER invasive fungal disease[Textfelder]
<b>Treffer</b>	10

**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****Anhang 4-C4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol**

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

**Anhang 4-C4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose**

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-55 zu entnehmen.

Tabelle 4-79: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	Agarwal R, Kalita J, Marak RS, Misra UK	2012	Spectrum of fungal infection in a neurology tertiary care center in India.	Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology; 33(6):1305-10.	A2
2	Akhrass FA, Debiane L, Abdallah L, Best L, Mulanovich V, Rolston K, et al.	2011	Palatal mucormycosis in patients with hematologic malignancy and stem cell transplantation.	Medical Mycology; 49(4):400-5.	A2
3	Akritidis N, Papaioannides D, Kitsiou E, Korantzopoulos P	2002	ecrotizing cutaneous mucormycosis.	Hospital Medicine (London); 63(5):308-9.	A5
4	Al-Ajam MR, Bizri AR, Mokhbat J, Weedon J, Lutwick L	2006	Mucormycosis in the Eastern Mediterranean: A seasonal disease.	Epidemiology and Infection; 134(2):341-6.	A2
5	Alkan S, Kosar AT, Ozkaya I, Dadas B	2008	Coexistence of laryngeal mucormycosis with retropharyngeal abscess causing acute upper airway obstruction.	Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery; 37(3):E73-E5.	A5
6	Ambrosioni J, Bouchuiguir-Wafa K, Garbino J	2010	Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: Epidemiology and associated risk factors.	International Journal of Infectious Diseases; 14(SUPPL. 3):e100-e3.	A2
7	Angarone M	2014	Fungal infections in cancer patients.	Cancer Treat Res. 2014;161:129-55. doi: 10.1007/978-3-319-04220-6_4.	A5
8	Arndt S, Aschendorff A, Echtermach M, Daemrich TD, Maier W	2009	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis: Differential diagnosis and treatment.	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology; 266(1):71-6.	A2
9	Berger CJ, Disque FC, Topazian RG	1975	Rhinocerebral mucormycosis: diagnosis and treatment. Report of	Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology; 40(1):27-33.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
			two cases.		
10	Bhaskar N, Jagana R, Johnson LG	2013	Nontuberculous empyema necessitatis.	American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine; 188(8):e65-6.	A5
11	Binder U, Lass-Flörl C	2011	Epidemiology of invasive fungal infections in the mediterranean area.	Mediterranean Journal of Hematology & Infectious Diseases; 3(1):e20110016.	A5
12	Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattévin P, et al.	2014	Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010.	Emerging infectious diseases; 20(7):1149-55.	A2
13	Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF	1980	Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis.	Laryngoscope; 90(4):635-48.	A2
14	Castro J, Sanchez De La Nieta M, Relea F, Figueroa T	2014	Mucormycosis with diabetic and lupus nephropathy.	Clinical Kidney Journal; 7(4):414-5.	A2
15	Chakrabarti A, Dhaliwal M	2013	Epidemiology of mucormycosis in India.	Current Fungal Infection Reports; 7(4):287-92.	A5
16	Chandrasekar P, Rao SR, Raman ML, Vaidyanathan PR, Muralidharan S	1998	Mucormycosis of the heart presenting as paraparesis.	Indian Heart Journal; 50(1):75-6.	A5
17	Chauhan BR, Gupta DK, Kaushal SS, Pal LS, Nada R	1998	Pulmonary mucormycosis.	Journal of the Association of Physicians of India; 46(4):396-7.	A5
18	Cheema SA, Amin F	2007	Five cases of rhinocerebral mucormycosis.	British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery; 45(2):161-2.	A2
19	Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Chen YC, Tsay W, Tang JL, et al.	2011	Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan.	BMC infectious diseases; 11(250)	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
20	Cho HJ, Jang MS, Hong SD, Chung SK, Kim HY, Dhong HJ	2015	Prognostic factors for survival in patients with acute invasive fungal rhinosinusitis.	American Journal of Rhinology and Allergy; 29(1):48-53.	A2
21	Christoff J, Galaydick JL, Ramaprasad C, Pitrak D, Mullane KM	2011	Current diagnosis and management of mucormycoses.	Current Fungal Infection Reports; 4(1):8-16.	A5
22	De Yao JT, Al-Ameri A, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A	2011	Infrequent presentations of mucormycosis in patients with myelodysplastic syndrome and acute leukemia: case series and review of literature.	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia; 11(5):446-51.	A2
23	Dobrilovic N, Wait MA	2005	Pulmonary mucormycosis.	Annals of Thoracic Surgery; 79(1):354.	A5
24	Eichna DM, Brown KS, Breen A, Dean RB	2008	Mucormycosis: a rare but serious infection.	Clinical journal of oncology nursing; 12(1):108-12.	A5
25	Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Aslani J, Nemati E, Rostami Z, Hosseini MJ, et al.	2011	Two decades of experience in mucormycosis after kidney transplantation.	Annals of Transplantation; 16(3):44-8.	A2
26	Fanfair RN, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebajo T, et al.	2012	Necrotizing cutaneous mucormycosis after a Tornado in Joplin, Missouri, in 2011.	New England Journal of Medicine; 367(23):2214-25.	A2
27	Farooq A, AlrabaaS, Quilitz R, Yacoub A, Maroon E, Fulp W, Sandin R and Greene JN	2014	Comparison of clinical and radiological features of aspergillus, zygomycosis, and fusarium pneumonia in neutropenic patients.	Infectious Diseases in Clinical Practice; 22(5):288-93.	A5
28	Forrester JD, Chandra V, Shelton AA, Weiser TG	2015	Gastrointestinal mucormycosis requiring surgery in adults with hematologic malignant tumors: Literature review.	Surgical Infections; 16(2):194-202.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
29	Freifeld AG, Iwen PC	2004	Zygomycosis.	Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine; 25(2):221-31.	A5
30	Garcia-Pajares F, Sanchez-Antolin G, Almohalla Alvarez C, Madrigal Rubiales B, Nunez-Rodriguez H, Sancho Del Val L, et al.	2012	Cutaneous mucormycosis infection by Absidia in two consecutive liver transplant patients.	Transplantation proceedings; 44(6):1562-4.	A2
31	Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I	1978	Hospital-acquired mucormycosis (Rhizopus rhizopodiformis) of skin and subcutaneous tissue. Epidemiology, mycology and treatment.	New England Journal of Medicine; 299(20):1115-8.	A2
32	Ginsberg J, Spaulding AG, Laing VO	1966	Cerebral phycomycosis (mucormycosis) with ocular involvement.	American Journal of Ophthalmology; 62(5):900-6.	A5
33	Gomes MZR, Lewis RE, Kontoyiannis DP	2011	Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species.	Clinical Microbiology Reviews; 24(2):411-45.	A5
34	Grant P, Skilbeck CJ	2014	Rhinocerebral mucormycosis: A devastating rhinological condition.	Practical Diabetes; 31(1):37-9.	A2
35	Gupta KL, Joshi K, Kohli HS, Jha V, Sakhuja V	2012	Mucormycosis (zygomycosis) of renal allograft.	Clinical Kidney Journal; 5(6):502-7.	A2
36	Gupta KL, Muthukumar T, Joshi K, Chakraborti A, Kohli HS, Jha V, et al.	2013	Papillary necrosis with invasive fungal infections: A case series of 29 patients.	Clinical Kidney Journal; 6(4):390-4.	A2
37	Hammond DE, Winkelmann RK	1979	Cutaneous phycomycosis. Report of three cases with	Archives of Dermatology; 115(8):990-2.	A5

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
			identification of Rhizopus.		
38	Hargrove RN, Wesley RE, Klippenstein KA, Fleming JC, Haik BG	2006	indications for orbital exenteration in mucormycosis.	Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery; 22(4):286-91.	A2
39	Hong HL, Lee YM, Kim T, Lee JL, Chung YS, Kim MN, et al.	2013	Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis.	Infection and Chemotherapy; 45(3):292-8.	A2
40	Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, Goldblum SE	1994	Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review.	Clinical Infectious Diseases; 19(6):1133-7.	A2
41	Hosseini-Moghaddam SM, Husain S	2010	Fungi and molds following lung transplantation.	Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine; 31(2):222-33.	A5
42	Husain S, Alexander BD, Munoz P, Avery RK, Houston S, Pruett T, et al.	2003	Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: Emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi.	Clinical Infectious Diseases; 37(2):221-9.	A2
43	Ikram M, Iqbal M, Khan MA, Khan E, Shah M, Smego Jr RA	2011	Rhinocerebral zygomycosis in Pakistan: Clinical spectrum, management, and outcome.	Journal of the Pakistan Medical Association; 61(5):477-80.	A2
44	Ilyas S, Al-Abbadi MA, Raval B, Shams WE	2011	Mucor causing nonhealing skin ulcer diagnosed by scrape cytology: Description of unusual presentation.	Diagnostic Cytopathology; 39(9):714-5.	A5
45	Ingle AP, Parikh SL, DelGaudio JM	2008	Orbital and cranial nerve presentations and sequelae are hallmarks of invasive fungal sinusitis caused by Mucor in contrast to Aspergillus.	American Journal of Rhinology; 22(2):155-8.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
46	Ingram PR, Suthanathan AE, Rajan R, Pryce TM, Siunarine K, Gardam DJ, et al.	2014	Cutaneous mucormycosis and motor vehicle accidents: Findings from an Australian case series.	Medical Mycology; 52(8):819-25.	A2
47	Islam MN, Cohen DM, Celestina LJ, Ojha J, Claudio R, Bhattacharyya IB	2007	Rhinocerebral zygomycosis: an increasingly frequent challenge: update and favorable outcomes in two cases.	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics; 104(5):e28-e34.	A2
48	Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH	1997	Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature.	Clinical Infectious Diseases; 24(6):1178-84.	A2
49	Jahagirdar BN, Morrison VA	2002	Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients.	Seminars in Respiratory Infections; 17(2):113-20.	A5
50	Javier Penalver F, Romero R, Fores R, Cabrera R, Briz M, Fernandez M	1998	Mucormycosis and hemopoietic transplants.	Haematologica; 83(10):950-1.	A2
51	Jiang RS, Hsu CY	1999	Endoscopic sinus surgery for rhinocerebral mucormycosis.	American Journal of Rhinology; 13(2):105-9.	A2
52	Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ	2015	Review of Fungal Outbreaks and Infection Prevention in Healthcare Settings during Construction and Renovation.	Clinical Infectious Diseases; 61(3):433-44.	A5
53	Karnak D, Avery RK, Gildea TR, Sahoo D, Mehta AC	2007	Endobronchial fungal disease: An under-recognized entity.	Respiration; 74(1):88-104.	A2
54	Kecht B	1974	Mycoses from outside of Europe. Dissemination in Europe and relationship to the ENT sphere.	MschrOhrenheilk; 108(10):429-35.	A5

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
			[German] Aussereuropäische Mykosen. Verbreitung in Europa Und Beziehungen Zum Hno Gebiet.		
55	Klimko N, Khostelidi S, Bogomolova T, Araviyskiy R, Zinzerling V, Borzova Y, et al.	2012	Mucormycosis in patients with haematological and oncological diseases in Saint Petersburg, Russia.	Clinical Microbiology and Infection; 18:162-3.	A2
56	Klingspor L, Saaedi B, Ljungman P, Szakos A	2015	Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: A retrospective observational study from a single centre (2005- 2009).	Mycoses; 58(8):470-7	A2
57	Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al.	2010	Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the transplant- associated infection surveillance network (TRANSNET) database.	Clinical Infectious Diseases; 50(8):1091-100.	A5
58	Kubak BM, Huprikar SS	2009	Emerging & rare fungal infections in solid organ transplant recipients.	American Journal of Transplantation; 9(SUPPL. 4):S208-S26.	A5
59	Lalwani S, Govindasamy M, Gupta M, Siraj F, Varma V, Mehta N, et al.	2012	Gastrointestinal mucormycosis-four cases with different risk factors, involving different anatomical sites.	Indian Journal of Gastroenterology; 31(3):139- 43.	A2
60	Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-	2012	A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo study	Clinical Infectious Diseases; 54(SUPPL. 1):S35-S43.	A4

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
	Hermoso D, Huerre M, et al.		(2005-2007).		
61	Leitner C, Hoffmann J, Zerfowski M, Reinert S	2003	Mucormycosis: Necrotizing Soft Tissue Lesion of the Face.	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery; 61(11):1354-8.	A5
62	Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, Hivelin M, Mamez AC, Lantieri L, et al.	2014	Posttraumatic mucormycosis: A nationwide study in France and review of the literature.	Medicine (United States); 93(24):395-404.	A4
63	Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, Hivelin M, Mamez AC, Lantieri L, et al.	2014	Posttraumatic mucormycosis: A nationwide study in France and review of the literature.	Medicine (United States); 93(24):395-404.	A4
64	Lewis RE, Georgiadou SP, Sampsonas F, Chamilos G, Kontoyiannis DP	2014	Risk factors for early mortality in haematological malignancy patients with pulmonary mucormycosis.	Mycoses; 57(1):49-55.	A2
65	Lewis RE, Lortholary O, Spellberg B, Roilides E, Kontoyiannis DP, Walsh TJ	2012	How does antifungal pharmacology differ for mucormycosis versus aspergillosis?	Clinical Infectious Diseases; 54(SUPPL. 1):S67-S72.	A5
66	Liao Y, Chen M, Hartmann T, Yang RY, Liao WQ	2013	Epidemiology of opportunistic invasive fungal infections in China: Review of literature.	Chinese Medical Journal; 126(2):361-8.	A2
67	Lo OS, Law WL	2010	Ileocolonic mucormycosis in adult immunocompromised patients: a surgeon's perspective.	World Journal of Gastroenterology; 16(9):1165- 70.	A2
68	Maddox L, Long GD, Vredenburg JJ, Folz RJ	2001	Rhizopus presenting as an endobronchial obstruction following bone marrow transplant.	Bone marrow transplantation; 28(6):634-6.	A5

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
69	Mane RS, Watve JK, Mohite AA, Patil BC	2007	Rhinocerebral mucormycosis: A deadly disease on the rise.	Indian Journal of Otolaryngology & Head & Neck Surgery; 59(2):112-5.	A2
70	Maniglia AJ, Mintz DH, Novak S	1982	Cephalic phycomycosis: A report of eight cases.	Laryngoscope; 92(7 I):755-60.	A4
71	Maschmeyer G, Haas A, Bohme A	2005	Update on antifungal therapy in hematology and oncology. [German] Aktuelle therapie invasiver mykosen in der hamatologie und onkologie.	Deutsche Medizinische Wochenschrift; 130(22):1381-4.	A5
72	Mayayo E, Klock C, Goldani L	2011	Thyroid involvement in disseminated zygomycosis by Cunninghamella bertholletiae: 2 cases and literature review.	International Journal of Surgical Pathology; 19(1):75-9.	A5
73	Melnick JZ, Latimer J, Lee E, Henrich WL	1995	Systemic mucormycosis complicating acute renal failure: case report and review of the literature.	Renal Failure; 17(5):619-27.	A2
74	Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, et al.	2009	Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients.	American Journal of Health-System Pharmacy; 66(19):1711-7.	A5
75	Min Z, Curtis JR, Baddley JW	2013	Epidemiologic research of invasive fungal infections using large healthcare databases.	Current Fungal Infection Reports; 7(4):320-5.	A5
76	Mitchell TA, Hardin MO, Murray CK, Ritchie JD, Cancio LC, Renz EM, et al.	2014	Mucormycosis attributed mortality: A seven-year review of surgical and medical management.	Burns; 40(8):1689-95.	A2
77	Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, Gupta SK	2007	Rhinocerebral mucormycosis: The disease spectrum in 27 patients.	Mycoses; 50(4):290-6.	A2
78	Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D,	2014	SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in	Infection; 42(1):141-51.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
	Delia M, De Giglio O, et al.		hematological and non-hematological patients.		
79	Mugerwa JW	1976	Subcutaneous phycomycosis in Uganda.	British Journal of Dermatology; 94(5):539-44.	A2
80	Mumford EP	1964	Human Mycoses in the near and Middle East.	The Journal of tropical medicine and hygiene; 67:35-41.	A5
81	Naggie S, Perfect JR	2009	Molds: Hyalohyphomycosis, Phaeohyphomycosis, and Zygomycosis.	Clinics in Chest Medicine; 30(2):337-53.	A5
82	Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebajo T, et al.	2012	Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011.	New England Journal of Medicine; 367(23):2214-25.	A2
83	Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, Alonso CD, Dierberg KL, Nussenblatt V, et al.	2013	Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: A 10-year, single-center experience.	Transplant Infectious Disease; 15(3):233-42.	A2
84	Neto FM, Camargo PC, Costa AN, Teixeira RH, Carraro RM, Afonso JE, et al.	2014	Fungal infection by Mucorales order in lung transplantation: 4 case reports.	Transplantation proceedings; 46(6):1849-51.	A2
85	Padmanabhan S, Battiwalla M, Hahn T, Ball D, Paplham P, Brown K, et al.	2007	Two cases of hepatic zygomycosis in allogeneic stem cell transplant recipients and review of literature.	Transplant Infectious Disease; 9(2):148-52.	A2
86	Pagano DL, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, et al.	2001	Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GINEMA infection program.	Haematologica; 86(8):862-70.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
87	Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al.	2006	The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study.	Haematologica; 91(8):1068-75.	A5
88	Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tyring SK	2004	Subcutaneous fungal infections.	Dermatologic Therapy; 17(6):523-31.	A5
89	Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al.	2010	Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (Transnet).	Clinical Infectious Diseases; 50(8):1101-11.	A5
90	Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM	2004	Invasive fungal sinusitis: A 15-year review from a single institution.	American Journal of Rhinology; 18(2):75-81.	A2
91	Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al.	2011	Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006.	Emerging infectious diseases; 17(10):1855-64.	A2
92	Patterson TF	2005	Advances and challenges in management of invasive mycoses.	Lancet; 366(9490):1013-25.	A5
93	Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD	2011	Fungal Infections in Transplant and Oncology Patients.	Hematology/Oncology Clinics of North America; 25(1):193-213.	A2
94	Petrikkos G, Drogari-Apiranthitou M	2011	Zygomycosis in Immunocompromised non-Haematological Patients.	Mediterranean Journal of Hematology & Infectious Diseases; 3(1):e2011012.	A5
95	Petrikkos G, Skiada A, Sambatakou H, Toskas A, Vaiopoulos G, Giannopoulou M,	2003	Mucormycosis: Ten-Year Experience at a Tertiary-Care Center in Greece.	European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 22(12):753-6.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
	et al.				
96	Pinney MF, Rosenberg AF, Hampp C, Schain D, Akindipe O, Baz M	2011	Invasive fungal infections in lung transplant recipients not receiving routine systemic antifungal prophylaxis: 12-Year experience at a University Lung Transplant Center.	Pharmacotherapy; 31(6):537-45.	A5
97	Prado M, da Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP	2009	Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: A review from 1996 to 2006.	Memorias do Instituto Oswaldo Cruz; 104(3):513-21.	A5
98	Praneenararat S	2014	Fungal infection of the colon	Clinical and Experimental Gastroenterology; 7:415-26.	A5
99	Rammaert B, Lanternier F, Poiree S, Kania R, Lortholary O	2012	Diabetes and mucormycosis: A complex interplay.	Diabetes and Metabolism; 38(3):193-204.	A5
100	Rangel-Guerra R, Martinez HR, Saenz C	1985	Mucormycosis. Report of 11 cases.	Archives of Neurology; 42(6):578-81.	A2
101	Rapidis AD	2009	Orbitomaxillary mucormycosis (zygomycosis) and the surgical approach to treatment: Perspectives from a maxillofacial surgeon.	Clinical Microbiology and Infection; 15(SUPPL. 5):98-102.	A5
102	Rickerts V, Bohme A, Just-Nubling G	2002	Risk factors for invasive zygomycosis in patients with hematological malignancies. [German] Risikofaktoren für invasive zygomycosen bei Patienten mit hamatologischen neoplasien.	Mycoses, Supplement; 45(1):27-30.	A2

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
103	Saegeman V, Maertens J, Ectors N, Meersseman W, Lagrou K	2010	Epidemiology of mucormycosis: review of 18 cases in a tertiary care hospital.	Medical Mycology; 48(2):245-54.	A2
104	Schutte KM, Baddour LM	2014	Gastrointestinal mucormycosis in patients with hematologic malignancy.	Infectious Diseases in Clinical Practice; 22(1):18-25.	A2
105	Sethi PK, Khanna L, Batra A, Anand I, Sethi NK, Torgovnick J, et al.	2012	Central nervous system fungal infections: Observations from a large tertiary hospital in northern India.	Clinical Neurology and Neurosurgery; 114(9):1232-7.	A2
106	Sharma MC, Verma K, Sahni P	1994	Gastric mucormycosis.	Indian Journal of Pathology & Microbiology; 37 Suppl:S8-9.	A5
107	Sharma SK, Kumar S, Singh AK, Seth T, Mishra P, Mahapatra M, et al.	2013	Feasibility and outcome of CT-guided lung biopsy in patients with hematological diseases and suspected fungal pneumonia.	Journal of Infection in Developing Countries; 7(10):748-52.	A2
108	Shpitzer T, Keller N, Wolf M, Goldschmied-Reouven A, Bahar G, Bahar I, et al.	2005	Seasonal variations in rhino-cerebral mucor infection.	Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology; 114(9):695-8.	A5
109	Simbli M, Hakim F, Koudieh M, Tleyjeh IM	2008	nosocomial post-traumatic cutaneous mucormycosis: a systematic review.	Scandinavian Journal of Infectious Diseases; 40(6-7):577-82.	A2
110	Singh N	2003	Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation.	Infectious Disease Clinics of North America; 17(1):113-34.	A5
111	Slavin MA, Chakrabarti A	2012	Opportunistic fungal infections in the Asia-Pacific region.	Medical Mycology; 50(1):18-25.	A5
112	Spellberg B	2012	Gastrointestinal mucormycosis: An evolving disease.	Gastroenterology and Hepatology; 8(2):140-2.	A5

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
113	Sun HY, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al.	2009	Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era.	American Journal of Transplantation; 9(9):2166-71.	A2
114	Tabachnick TT, Levine B	1975	Mucormycosis of the craniofacial structures.	Journal of Oral Surgery; 33(6):464-9.	A5
115	Tan S, Aronowitz P	2011	A common fungus, an unusual (and Deadly) infection.	American Journal of Medicine; 124(11):1023-4.	A5
116	Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE	1994	Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy.	Annals of Thoracic Surgery; 57(4):1044-50.	A2
117	Thomson SR, Bade PG, Taams M, Chrystal V	1991	Gastrointestinal mucormycosis.	British Journal of Surgery; 78(8):952-4.	A2
118	Trubiano JA, Chen S, Slavin MA	2015	An Approach to a Pulmonary Infiltrate in Solid Organ Transplant Recipients.	Current Fungal Infection Reports; 9(3):144-54.	A5
119	Upton A, Marr KA	2006	Emergence of opportunistic mould infections in the hematopoietic stem cell transplant patient.	Current Infectious Disease Reports; 8(6):434-41.	A5
120	Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA	2005	Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients.	Dermatologic Therapy; 18(1):44-57.	A5
121	Vinh DC, Freeman AF, Shea YR, Malech HL, Abinun M, Weinberg GA, et al.	2009	Mucormycosis in chronic granulomatous disease: Association with iatrogenic immunosuppression.	Journal of Allergy and Clinical Immunology; 123(6):1411-3.	A2
122	Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E	2004	Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens.	Clinical Microbiology and Infection; 10(SUPPL. 1):48-66.	A5

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
123	Warkentien TE, Shaikh F, Weintrob AC, Rodriguez CJ, Murray CK, Lloyd BA, et al.	2015	Impact of Mucorales and other invasive molds on clinical outcomes of polymicrobial traumatic wound infections.	Journal of clinical microbiology; 53(7):2262-70.	A4
124	Wright RN, Saxena A, Robin A, Thomas PA	1980	Pulmonary mucormycosis (Phycomycetes) successfully treated by resection.	Annals of Thoracic Surgery; 29(2):166-9.	A5
125	Young B, Tambyah PA	2012	Infectious disease trends among immunocompromised hosts.	Singapore Medical Journal; 53(4):223-30.	A2
126	Zare-Mirzaie A, Jahangiri A, Sadeghipour A, Shayanfar N	2011	Seven years of experience with zygomycosis in Iran: A seasonal disease.	Brazilian Journal of Infectious Diseases; 15(5):504.	A2
127	Zhu X, Liu H, Wang W, Song S, Jin M, Hu X, et al.	2015	Two cases of transplant renal artery thrombosis and spontaneous rupture caused by mucormycosis.	Transplant Infectious Disease; 17(3):442-8.	A1

**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 4-4 zu entnehmen.

Tabelle 4-80: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) – RCT

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	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	A5
12	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. 2012	NCT01635972	A5
13	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. 2012	NCT01635946	A5
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	A5
15	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. 2013	NCT01884558	A5
16	Previous Study   Return to List   Next Study Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. 2012	NCT01597986	A5
17	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. 2012	NCT01535547	A5
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	A5
19	Isavuconazole (BAL8557) in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections. 2006	NCT00413218	A1

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
20	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. 2011	NCT01406171	A5
21	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. 2011	NCT01494597	A5
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	A5
24	Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi (VITAL). 2008	NCT00634049	A5
25	Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2012	NCT01555866	A5
26	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. 2014	NCT02128893	A1
27	Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. 2012	NCT01651325	A5
28	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of an Antifungal in Patients Undergoing Chemotherapy. 2006	NCT00413439	A5
29	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. 2014	NCT02128321	A5
30	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible Gene Transfer. 2007	NCT00533572	A5
31	Suprascapular and Axillary Blocks Versus Interscalene Block for Shoulder Surgery (PASS). 2015	NCT02517437	A1
32	Oxaliplatin and Capecitabine on Top of Sorafenib Versus Sorafenib Alone in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients (SECOX). 2010	NCT01245582	A1
33	Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). 2012	NCT01705756	A1
34	Lume Lung 2 : BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. 2008	NCT00806819	A1
35	<sup>89</sup> Zr-J591 Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody in Patients With Glioblastoma Multiforme. 2015	NCT02410577	A5
36	HIV Acquired Lipodystrophy (HAL) Classification, Measurement and Fat Response to Thiazolidinedione (TZD) (Pioglitazone). 2009	NCT01023620	A5
37	Aminophylline for Patients With Post-Dural Puncture Headache. 2015	NCT02522013	A1

Tabelle 4-81: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) - RCT

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 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
4	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
5	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 4-82: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) - RCT

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	NCT01657838	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy 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	NCT01245582	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Patients. 2010		
29	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. 2007	EUCTR2006-005003-33-GB	A5
30	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible Gene Transfer. 2007	NCT00533572	A5
31	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
32	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
33	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 4-83: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - RCT

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
2	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.	NCT00634049	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**

### **Anhang 4-D4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen mit Isavuconazol**

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-6 zu entnehmen.

Tabelle 4-84: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen

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 Invasive Candida Infections. 2006	NCT00413218	A1
20	Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. 2011	NCT01406171	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
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	<sup>89</sup> 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 4-85: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen

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 4-86: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen

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 <sup>14</sup> C-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 <sup>14</sup> C-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	NCT01657838	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy 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	NCT01245582	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Patients. 2010		
29	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Screening for Possible Gene Transfer. 2007	NCT00533572	A1
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 4-87: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen

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-D4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen mit unbehandelten Patienten mit Mukormykose

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-55 zu entnehmen.

Tabelle 4-88: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) Study. 2007	NCT00419770	A2
2	Endoscopic Surgical Treatment of Rhino-Sinusal Mucormycosis (MICCA). 2014	NCT02226705	A2
3	Pilot Study of High Dose Liposomal Amphotericin B Efficacy in Initial Zygomycosis Treatment (AMBIZYGO). 2007	NCT00467883	A2
4	Early Molecular Detection for the Improved Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Invasive Pulmonary Zygomycosis. 2009	NCT00923832	A2
5	Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplants (VOSIFI). 2005	NCT00143312	A2
6	A Russian Prospective Observational Study of Invasive Fungal Infections in Patients With Acute Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2012	NCT01519648	A1
7	Limited Access Protocol of Posaconazole in Invasive Fungal Infections Study PO2095. 2005	NCT00177749	A2
8	Prevention of Invasive Fungal Infections (IFIs) in Subjects Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia (AmBiGuard). 2010	NCT01259713	A2
9	Efficacy of Itraconazole as Secondary Prophylaxis in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation or Chemotherapy With Prior Invasive Fungal Infection. 2010	NCT01198236	A2
10	Pre-hospital Risk Factors for Invasive Fungal Infection (SEIFEM 2010). 2011	NCT01315925	A1
11	PK/PD Study of Posaconazole for Empiric Treatment of Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients or Treatment of Refractory Invasive Fungal Infections (Study P01893). 2002	NCT00034671	A2
12	Invasive Fungal Infections Surveillance Initiative. 2005	NCT00177944	A1
13	Optimized Diagnostics for Improved Therapy Stratification in Invasive Fungal Infections (FUNGITECT). 2015	NCT02492594	A5
14	Evaluate Three Methods for Diagnosis of Invasive Fungal Infection in Chinese Patients After HSCT. 2007	NCT00460330	A5
15	Safety and Efficacy Study of Posaconazole vs. Fluconazole for Prevention of Invasive Fungal Infection (P05387 AM1)(COMPLETED). 2008	NCT00811928	A2
16	Pharmacokinetics of Caspofungin (Cancidas®) Given Intravenously as Therapy to Patients With an Invasive Fungal Infection in the Intensive Care Unit - a Search for Co-variables (CASCADE). 2012	NCT01533558	A2
17	Pharmacokinetics of Micafungin in Patients Intensive Care Unit (MIMIC). 2013	NCT01783379	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
18	Open, Non Comparative Study Of Voriconazole In Slovak Patients With Very High Risk Of Developing An Invasive Fungal Infection (Ve-RIFI). 2010	NCT01137292	A2
19	Voriconazole Versus Itraconazole In Primary Prophylaxis Of Invasive Fungal Infection (IFI) In Subjects With Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT) (IMPROVIT). 2006	NCT00289991	A2
20	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Caspofungin (Cancidas®) and Drug Tolerance of Fungi to Patients With an Invasive Fungal Infection in the Intensive Care Unit. 2015	NCT02510053	A2
21	Oral Posaconazole Three Times Per Day vs Weekly High Dose Amphotericin B Lipid Complex (ABLCL). 2008	NCT00750737	A2
22	Study of Posaconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections (Study P02095) 2002	NCT00034632	A2
23	Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi (VITAL). 2008	NCT00634049	A2
24	An Open Label, Non-Comparative, Multicenter, Phase III Trial of the Efficacy, Safety and Toleration of Voriconazole in the Primary or Secondary Treatment of Invasive Fungal Infections. 1999	NCT00001757	A2
25	Micafungin Versus Fluconazole for Prevention of Invasive Fungal Disease in Living Donor Liver Transplant Recipients (KOPIN). 2013	NCT01916075	A2
26	Prophylaxis With Caspofungin in High-Risk Liver Transplantation. 2006	NCT00333645	A2
27	Comparative Study of Micafungin (FK463) Versus Placebo as Prophylactic Antifungal Therapy in the ICU. 2002	NCT00048750	A1
28	Liver Transplant European Study Into the Prevention of Fungal Infection (TENPIN). 2010	NCT01058174	A2
29	Voriconazole Blood Level and Liver Metabolizing Enzyme in Taiwanese Patients. 2008	NCT00745992	A2
30	Posaconazole to Treat Invasive Fungal Infections. 2002	NCT00033982	A2
31	Liposomal Amphotericin B (Ambisome) Versus Oral Voriconazole for the Prevention of Invasive Fungal Infections. 2007	NCT00418951	A2
32	Voriconazole and Caspofungin Acetate in Treating Invasive Fungal Infections in Patients With Weakened Immune Systems. 2005	NCT00238355	A2
33	Isavuconazole (BAL8557) for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis. 2006	NCT00412893	A1
34	Posaconazole Treatment of Invasive Fungal Infection (IFI) (P05551). 2008	NCT00811642	A2
35	An Open Label, Non-Comparative, Multicenter, Phase III Trial of the Efficacy, Safety and Toleration of Voriconazole in the Primary or Secondary Treatment of Invasive Fungal Infections. 1999	NCT00001810	A2
36	Liposomal Amphotericin B With or Without Sargramostim in Treating Patients With Invasive Fungal Infection. 1999	NCT00003315	A2
37	A Prospective Registry for Febrile Events in Patients With Malignant Hemopathies or Subjected to Haematopoietic Stem Cell Transplant	NCT01069887	A1

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	(HEMA E-CHART). 2010		
38	Single Patient Treatment of Posaconazole in Invasive Fungal Infections (Study P05113)(COMPLETED). 2008	NCT00686621	A2
39	Comparison of Two Treatments to Prevent Invasive Fungal Infections in Patients Who Have Received Liver Transplants. 1999	NCT00001107	A1
40	Investigation of Clinical Relevance of $\beta$ -D-Glucan Tests in Patients With Invasive Fungal Infection (IFI). 2011	NCT01490138	A1
41	Open Label Study of Posaconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections (Study P00041). 2002	NCT00034658	A2
42	Prospective Clinical Evaluation of Beta-D-Glucan Assay in Blood and BAL. 2012	NCT01576653	A1
43	Pharmacokinetics and Safety of Oral Posaconazole (MK-5592)Tablets in Chinese Participants at High Risk for Invasive Fungal Infections (MK-5592-117). 2015	NCT02387983	A1
44	Caspofungin as Prophylaxis in High Risk Liver Transplantation Recipients (CPHRLTX). 2010	NCT01260974	A1
45	Caspofungin Acetate or Fluconazole in Preventing Invasive Fungal Infections in Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Undergoing Chemotherapy. 2011	NCT01307579	A2
46	Pharmacokinetics of Micafungin Given Twice Weekly Intravenously Compared to Micafungin Given Daily to Patients at Risk for Developing an Invasive Fungal Disease (MATADOR). 2014	NCT02172768	A1
47	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Posaconazole Solution Followed by Oral Posaconazole Suspension in Subjects at High Risk for Invasive Fungal Infections (P05520). 2010	NCT01075984	A1
48	Evaluation of Treatment and Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients in Austria (Study P05532)(WITHDRAWN). 2008	NCT00704951	A2
49	Comparison of Fluconazole Versus Voriconazole to Treat Fungal Infections in Individuals Receiving Blood and Marrow Transplants (BMT CTN 0101). 2004	NCT00075803	A2
50	Fungiscope - A Global Emerging Fungal Infection Registry. 2012	NCT01731353	A4
51	Evaluation of Antifungal Prophylaxis on Graft-versus-host Disease (GVHD) Patients (ITRAG). 2011	NCT01282879	A2
52	Validation of an Index of Neutropenia (D-index) in Febrile Neutropenic Cancer Patients (Dindexval). 2009	NCT00982540	A1
53	Natural History of Individuals With Immune System Problems That Lead to Fungal Infections. 2011	NCT01386437	A1
54	Use of Micafungin (Mycamine®) as Antifungal Prophylaxis in Haematology and Onco-haematology (OLYMPE). 2014	NCT02127788	A2
55	Antifungal Prophylaxis With Micafungin After Cord Blood Allogeneic Stem Cell Transplantation (MycCOORD). 2013	NCT01888458	A1
56	A Study to Evaluate Pre-emptive Treatment for Invasive Candidiasis in High Risk Surgical Subjects (INTENSE). 2010	NCT01122368	A1

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
57	Registry of Febrile Neutropenia and Invasive Fungal Infections. 2012	NCT01684189	A1
58	A Study To Assess The Efficacy And Safety Of Voriconazole In Chinese Patients With Serious Deep Tissue Fungal Infections. 2006	NCT00288197	A2
59	Pharmacokinetics and Safety of Posaconazole Tablet in Participants at High Risk for Invasive Fungal Infections (MK-5592-065/P05615). 2013	NCT01777763	A1
60	Caspofungin Based Combined Anti-fungal Therapy for Proven or Probable Invasive Fungal Infection. 2011	NCT01501708	A2
61	Micafungin Prevention Study for Fungal Disease in Child Receiving Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2010	NCT01135589	A2
62	Historical Control Study of Refractory IFI or Patients Intolerant to Standard Antifungal Therapy in Patients With Invasive Fungal Infections (Study P02387)(COMPLETED). 2005	NCT00230243	A2
63	Micafungin Prevention Study for Invasive Fungal Disease in Pediatric & Adolescent Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2011	NCT01417169	A1
64	Posaconazole Versus Micafungin for Prophylaxis Against Invasive Fungal Infections During Neutropenia in Patients Undergoing Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. 2010	NCT01200355	A2
65	Pharmacologic Optimization of Voriconazole (VORI911). 2009	NCT00893555	A2
66	Voriconazole Trough Plasma Levels : Genetic Polymorphism, Efficacy, Safety in Patients With Hematologic Malignancy. 2010	NCT01148160	A2
67	Fungal Biomarkers to Reduce Duration of Empirical Antifungal Therapy: a Randomized Comparative Study (STAFE). 2014	NCT02154178	A1
68	Assessment of the Fungal Infection Incidence Across Canada for High Risk Subjects With Hematological Disease (Study P07501) (TRAFIC). 2010	NCT01254318	A1
69	Antifungal Effect of Recombinant Human Granulocyte-macrophage Stimulating Factor (rhGM-CSF) in Patients Post Allo-HSCT. 2010	NCT01232504	A2
70	Cost-Effectiveness of Amphotericin B. 2015	NCT02527928	A2
71	Surveillance of Fungal Infections in Bone Marrow/Stem Cell and Organ Transplant Recipients. 2001	NCT00026767	A1
72	Voriconazole Plasma Level in Intensive Care Unit (ICU) Patients. 2010	NCT01185405	A2
73	Emergency Use of Voriconazole in Patients With Life-Threatening Invasive Fungal Infections. 2001	NCT00015665	A2
74	Pharmacokinetics of Anidulafungin (Ecalta ®) Intravenous Given to Patients at High Risk for Developing Invasive Fungal Disease (ANIDULAPK). 2010	NCT01249820	A2
75	Organ Transplant Infection Prevention and Detection Project. 2005	NCT00177801	A1
76	Oral Posaconazole in High Risk Patients With Gastrointestinal Dysfunction (Study P05115). 2008	NCT00686543	A2

---

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

---

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
77	Prophylaxis Trial of Posaconazole Versus Standard Azole Therapy for Neutropenic Patients (Study P01899). 2002	NCT00044486	A2
78	Caspofungin or Micafungin as Empiric Antifungal Therapy for Persistent Fever and Neutropenia. 2008	NCT00723073	A2
79	PEACE: Pediatric Antifungal Comparative Effectiveness. 2013	NCT01869829	A1
80	Anidulafungin Pharmacokinetics Given as a Single Intravenous Dose to Obese Patients (ADOPT). 2013	NCT02021123	A2
81	Caspofungin Acetate, Fluconazole, or Voriconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Following Donor Stem Cell Transplant. 2012	NCT01503515	A2
82	A Multicentre Randomised Controlled Trial Comparing Two Strategies for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis in High-risk Haematology Patients. 2005	NCT00163722	A1
83	Intermittent Liposomal Amphotericin B Primary Prophylaxis. 2007	NCT00451711	A2
84	Study to Evaluate the Clinical Outcome in High Risk Patients Who Received Empirical Antifungal Therapy. 2011	NCT01439646	A1
85	Pharmacokinetics of Itraconazole in Pediatric Cancer Patients. 2011	NCT01409018	A1
86	Beta Glucan Assay in Patients Receiving Voriconazole Prophylaxis. 2009	NCT00904995	A2
87	Anidulafungin in Patients With Hematologic Malignancies (ECALTA). 2010	NCT01053884	A2
88	Interest of Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) in the Diagnosis of Fungal Infections. 2009	NCT00876096	A1
89	A Pharmacokinetic Analysis of Posaconazole in Lung Transplant Recipients (MK-5592-105) (PAPAL). 2012	NCT01667107	A2
90	Post-marketing Surveillance Study of Invasive Mycosis With Posaconazole (Study P04641). 2008	NCT00726609	A2
91	A Study to Compare Efficacy and Safety of Mycamine® and Itraconazole for Preventing Fungal Infections. 2008	NCT00794703	A2
92	Anidulafungin PK in Infants and Toddlers. 2008	NCT00734500	A1
93	Hepatosplenic CANDidiasis : PETscan and Immune Response Analysis (CANHPARI). 2013	NCT01916057	A1
94	Anidulafungin Versus Fluconazole for the Prevention of Fungal Infections in Liver Transplant Recipients. 2009	NCT00841971	A2
95	A Study of the Efficacy and Safety of Voriconazole for the Treatment of Fungal Infections. 2008	NCT00647907	A1
96	Voriconazole to Treat Fungal Infections. 2000	NCT00001940	A2
97	Ravuconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. 2003	NCT00064311	A2
98	Prophylaxis of Fungal Invasive Infections in Leukemia (PROFIL-C). 2007	NCT00501098	A2
99	Voriconazole as Prophylaxis for Liver Transplant Recipients. 2005	NCT00177788	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
100	Immediate vs. Deferred Empirical Antifungal Treatment With Voriconazole In Neutropenic Patients (IDEA). 2005	NCT00150345	A2
101	Nebulized Amphotericin B Lipid Complex in Invasive Pulmonary Aspergillosis in Paediatric Patients With Acute Leukaemia. 2012	NCT01615809	A1
102	Non-Interventional Post Marketing Surveillance Study To Observe The Safety And Efficacy Of Vfend® Tablet In Korea. 2010	NCT01073631	A1
103	Non-Interventional Post Marketing Surveillance Study To Observe The Safety And Efficacy Of Vfend® IV. 2010	NCT01073618	A1
104	Caspofungin to Prevent Candidiasis in Adults in Hospital Intensive Care Units. 2004	NCT00099775	A1
105	Efficacy of Interferon-gamma in Combination With Anidulafungin for the Treatment of Candidemia. 2011	NCT01270490	A1
106	Pharmacokinetics of Anidulafungin on Intensive Care Unit (ICU). 2010	NCT01047267	A2
107	Biliary Candidiasis - Optimization of Diagnostics and Therapy. 2010	NCT01109550	A1
108	Prevalence and Epidemiology of Nosocomial Candidaemia and Antifungal Susceptibility Patterns in an Italian Tertiary-Care Hospital. 2009	NCT00903526	A1
109	A Study To Evaluate The Safety Of Voriconazole As Treatment Of Invasive Aspergillosis (Fungal Infection) And Other Rare Molds In Children. 2009	NCT00836875	A2
110	Micafungin Prophylaxis During 1st Induction Chemotherapy for De Novo Acute Leukemia. 2015	NCT02440178	A1
111	PROPHESSOR: AmBisome in Antifungal Primary Prophylaxis Treatment of High Risk Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. 2006	NCT00326157	A2
112	To Determine Whether Galactomannan Test Will Help to Detect Fungal Infections Early and Hence Start Treatment Early. 2006	NCT00361517	A1
113	$\beta$ -D-Glucan (BDG) Surveillance With Preemptive Anidulafungin vs. Standard Care for Invasive Candidiasis in Surgical Intensive Care Unit (SICU) Patients. 2008	NCT00672841	A1
114	Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole. 2009	NCT00890708	A2
115	Seifem Surveillance of Antifungal Combination Therapy In Hematologic Italian Centers (SEIFEM COMBO). 2009	NCT00906633	A2
116	Pharmacokinetic Study of Fluconazole in Premature Infants. 2012	NCT01683760	A1
117	Randomized Study of Caspofungin Prophylaxis Followed by Pre-emptive Therapy for Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit (ICU) (MSG-01). 2007	NCT00520234	A1
118	COMBISTRAT: AmBisome® in Combination With Caspofungin for the Treatment of Invasive Aspergillosis. 2006	NCT00334412	A1
119	Prophylaxis Trial in High Risk Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients With Graft vs. Host Disease. 2002	NCT00034645	A2
120	Anidulafungin vs Amphotericin B Safety in High Risk Hepatic	NCT01303549	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	Transplant Recipients (AVALTRA). 2011		
121	Safety of a Single Dose of 5 mg of hLF1-11 Given to Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. 2007	NCT00509938	A1
122	ProphyALL - Study on the Safety of Liposomal Amphotericin B to Prevent Antifungal Infections in Elderly Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. 2006	NCT00386997	A2
123	Pharmacokinetics of Micafungin in Patients of Intensive Care Units (MI-K). 2014	NCT02164890	A1
124	An Observational Analysis of Voriconazole Therapeutic Drug Concentration Monitoring, Pharmacogenomics and Clinical Outcome Correlations in High-risk Hematology Patients. 2011	NCT01321372	A2
125	Long-term Versus Short-term Sequential Therapy (Intravenous Itraconazole Followed by Oral Solution) of Itraconazole as Primary Prophylaxis in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. 2010	NCT01160952	A1
126	Safety and Efficacy Study of Inhaled AmBisome for Prevention of Aspergillus Colonization in Lung Transplant Recipients. 2010	NCT01254708	A1
127	A Pharmacokinetic Study of Pediatric Micafungin Prophylaxis. 2014	NCT02057289	A1
128	Pilot Study of Stem Cell Transplantation for Children and Young Adults With Refractory Crohn's Disease. 2014	NCT02225795	A1
129	Use of Spironolactone for the Prevention of Electrolyte Abnormalities in Patients Treated With Amphotericin B. 2013	NCT01843309	A2
130	Pharmacokinetic, Safety and Efficacy of Intermittent Application of Caspofungin for Antifungal Prophylaxis (CASPHYLAX). 2011	NCT01318148	A2
131	Development of Voriconazole Pharmacokinetics and Metabolism in Children and Adolescents. 2013	NCT01976078	A1
132	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of an Antifungal in Patients Undergoing Chemotherapy. 2006	NCT00413439	A2
133	Itraconazole for the Prevention of Fungal Infections in Chronic Granulomatous Disease. 1999	NCT00001280	A2
134	Voriconazole or Placebo in the Prophylaxis of Lung Infiltrates in Patients Undergoing Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia. 2005	NCT00152594	A1
135	Candida Spp. in the Lower Respiratory Tract: Harmless Residents or Pathogen? 2008	NCT00786903	A1
136	PROPHYSOME: Pilot Study on Safety of a Weekly Administration of 10mg/kg of AmBisome® in Antifungal Prophylaxis Treatment of Allogeneic Stem-cell Transplantation and Acute Leukaemia. 2006	NCT00362544	A2
137	Empirical Versus Preemptive Antifungal Therapy. 2011	NCT01288378	A2
138	Effect of Inflammation on Pharmacokinetics of Posaconazole. 2015	NCT02492802	A2
139	Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Voriconazole and Correlation With CYP2C19 Genotype in Korean Populations. 2008	NCT00673348	A2
140	A New Dosing Regimen for Posaconazole Prophylaxis in Children Based on Body Surface Area. 2015	NCT02372357	A1

Tabelle 4-89: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Randomized, Open label, Non-inferiority Study of Micafungin versus Standard Care for the Prevention of Invasive Fungal Disease in High Risk Liver Transplant Recipients. 2008	EudraCT 2008-005214-49	A2
2	AMBIZYGO. Etude de phase II de l'efficacité d'une posologie initiale élevée d'amphotéricine B liposomale (AmBisome) (10mg/kg/j) dans le traitement des zygomycoses. 2006	EudraCT 2006-006730-18	A5
3	Pharmacologic optimization of voriconazole – a prospective clustered group-randomized cross-over trial of therapeutic drug monitoring. 2008	EudraCT 2008-007973-19	A2
4	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	A2
5	Plasma protein binding characteristics of voriconazole in specific subsets of patients. 2013	EudraCT 2013-000559-42	A2
6	Prospective, Open-label, Non-comparative, Multicenter Study for the Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections (IFI) with Voriconazole in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplants. 2004	EudraCT 2004-000365-35	A2
7	Anidulafungin in patients with hematologic malignancies - An open-label, prospective study to evaluate the safety profile at prophylactic and therapeutic dosages. 2009	EudraCT 2009-014527-23	A2
8	Prospective, Open-label, Comparative, Multicenter Study of Voriconazole Compared to Itraconazole for the Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections (IFI) in Subjects with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). 2005	EudraCT 2005-002800-40	A2
9	Nebulized liposomal Amphotericin B as rescue treatment of pulmonary and or sinusal invasive fungal infection. 2006	EudraCT 2006-005031-21	A2
10	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	A2
11	Empirical versus pre-emptive (diagnostic-driven) antifungal therapy of patients treated for haematological malignancies or receiving an allogeneic stem cell transplant. A therapeutic open label phase III strategy study of the EORTC Infectious Diseases and Leukemia Groups. 2010	EudraCT 2010-020814-27	A2
12	A Pharmacokinetic Analysis of Posaconazole in the Plasma and Alveolar Compartment of Lung Transplant Recipients. 2012	EudraCT 2012-003140-68	A1
13	Bioavailability of voriconazole in critically ill patients. 2014	EudraCT 2014-001222-15	A2
14	A phase III, double blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of BAL8557 versus voriconazole for primary treatment of	EudraCT 2006-003868-59	A2

	invasive fungal disease caused by <i>Aspergillus</i> species or other filamentous fungi. 2006		
15	Secondary prophylaxis of invasive mycosis in immunocompromised patients by means of a weekly high dose of liposomal Amphotericin B. 2006	EudraCT 2006-005030-20	A2
16	LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (AMBISOME) 10 mg/kg once a week for 10 weeks as maintenance antifungal therapy for Proven/Probable Invasive Fungal Infection in hematologic patients with Acute Myeloid Leukaemia and/or in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant recipients. 2011	EudraCT 2011-001845-34	A2
17	Phase II trial of caspofungin as secondary prophylaxis for invasive fungal infections in patients with high-risk hematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. 2005	EudraCT 2005-005210-20	A2
18	Pharmacokinetics and optimal dosage of caspofungin in critically ill patients with suspected invasive candidiasis. 2012	EudraCT 2012-003617-34	A1
19	Phase II pilot study on safety of administration of 3mg/kg/day three times a week until day 22 (21 days after transplantation day) and 7 mg/kg weekly from day 29 to the end of treatment ( day 50-8th Week) of AmBisome in antifungal primary prophylaxis treatment of high risk patients undergoing allogeneic stem-cell transplantation. 2004	EudraCT 2004-003745-40	A2
20	Pharmacokinetics of micafungin (Mycamin ®) as antifungal prophylaxis given twice weekly intravenously compared to micafungin given daily to patients at risk for developing an invasive fungal disease. 2013	EudraCT 2013-002848-93	A2
21	A Phase 4 Study of the Pharmacokinetics of Oral Posaconazole Among Patients with Compromised Gastrointestinal Function and at High Risk for Invasive Fungal Infection. 2007	EudraCT 2007-003148-31	A1
22	Concentrations of echinocandins in ascites, pleural effusion, bile, wound secretion and cerebrospinal fluid – a pilot study. 2013	EudraCT 2013-005065-38	A2
23	Antifungal prophylaxis with Micafungin after cord blood allogeneic stem cell transplantation.	EudraCT 2013-000103-16	A2
24	An Exploratory Study to Compare the Efficacy and Safety of Micafungin as a Pre-emptive Treatment of Invasive Candidiasis versus Placebo in High Risk Surgical Subjects with Intra-abdominal Infections - A Multicentre, Randomized, Double-Blind Study. 2008	EudraCT 2008-006409-18	A1
25	Pharmacokinetics of anidulafungin (Ecalta ®) given intravenously as antifungal prophylaxis to recipients of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant following myeloablative chemotherapy or patients receiving intensive chemotherapy for AML-MDS who are at high risk for developing invasive fungal disease. 2010	EudraCT 2010-018752-27	A2
26	UKW-Inf-001: Prospective trial to evaluate pharmacokinetic, safety and efficacy of intermittent application of increased doses of caspofungin for antifungal prophylaxis in high risk patients. 2010	EudraCT 2009-015159-26	A2

Tabelle 4-90: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	PK-PD of Caspofungin (Cancidas ®) and Drug Tolerance of Fungi to Patients With an Invasive Fungal Infection in the Intensive Care Uni. 2014	NCT02510053	A2
2	Caspofungin Safety investigation in Gifu Hematology Study Group trial. 2014	JPRN-UMIN000017337	A2
3	In vitro analysis of combinatory effects of antifungals against highly resistant fungal pathogens. 2014	DRKS00007593	A5
4	Treatment of Rhino-Sinusal Mucormycosis Through Transnasal Endoscopic Surgery Extended to the Skull Base. 2014	NCT02226705	A2
5	“Incidence and outcome of invasive fungal infections in pediatric patients with hematological malignancies and/or undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – a prospective analysis in three major pediatric cancer centers (IFI-PED Study)” 2014	DRKS00006341	A1
6	Pharmacokinetics of Micafungin (Mycamin ®) as Antifungal Prophylaxis Given Twice Weekly Intravenously Compared to Micafungin Given Daily to Patients at Risk for Developing an Invasive Fungal Disease. 2014	NCT02172768	A2
7	Incidence of invasive fungal infection in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia – impact of antifungal prophylaxis. A prospective, multicenter, observational study in India (MISFIC) – MISFIC. 2014	CTRI/2014/04/004544	A1
8	Concentrations of echinocandins in ascites, pleural effusion, bile, wound secretion and cerebrospinal fluid – a pilot study. 2013	EUCTR2013-005065-38-AT	A2
9	Pharmacokinetics of Anidulafungin (Ecalta ®) Given Intravenously as Prophylaxis to Obese Patients With Risk of Invasive Fungal Infection Undergoing Gastric Bypass Surgery. 2013	NCT02021123	A2
10	Exposure to micafungin given twice/week compared to once/day. 2013	EUCTR2013-002848-93-NL	A2
11	Randomized, Open Label, Non-inferiority Study of Micafungin Versus Fluconazole for the Korean Prevention of Invasive Fungal Disease in Living Donor Liver Transplant Recipients. 2013	NCT01974375	A2
12	Research in the management of diagnosis and therapy systems about many dermatosis and STD at Jiangsu province and transformation medical. 2013	ChiCTR-ONC-13003626	A1
13	Multicenter Prospective Pilot Study Investigating Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Strategies of Hepatosplenic Candidiasis. 2013	NCT01916057	A1
14	Antifungal Prophylaxis With Micafungin After Cord Blood Allogeneic Stem Cell Transplantation. 2013	NCT01888458	A2
15	The efficacy and pharmacoeconomics of voriconazole tablet for primary prophylaxis of invasive fungal infection in patients with severe aplastic anemia. 2013	ChiCTR-PRC-13003130	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
16	Plasma protein binding characteristics of voriconazole in specific subsets of patients - Protein binding characteristics of voriconazole. 2013	EUCTR2013-000559-42-BE	A2
17	Pharmacokinetics of Micafungin (Mycamine ®) Given Intravenously as Therapy to Patients With an Invasive Fungal Infection in the Intensive Care Unit - a Search for Co-variables. 2013	NCT01783379	A2
18	Evaluation of Intralipid efficacy for decreasing Amphotericin B-related nephrotoxicity in patients with fungal infections admitted in Amir-Alam and Imam Khomeini hospitals in Tehran during 1390-1391. 2012	IRCT2012110411364N1	A2
19	Fungiscope - A Global Emerging Fungal Infection Registry. 2012	NCT01731353	A4
20	Prospective Clinical Evaluation of Bata-D-Glucan Assay for Diagnosis of Invasive Fungal Infection in Blood and Bronchoalveolar Lavage. 2012	NCT01576653	A2
21	LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (AMBISOME) 10 mg/kg once a week for 10 weeks as maintenance antifungal therapy for Proven/Probable Invasive Fungal Infection in hematologic patients with Acute Myeloid Leukaemia and/or in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant recipients. 2012	EUCTR2011-001845-34-IT	A2
22	Pharmacokinetics of Caspofungin (Cancidas ®) Given Intravenously as Therapy to Patients With an Invasive Fungal Infection in the Intensive Care Unit - a Search for Co-variables. 2012	NCT01533558	A2
23	Phase II Study of Caspofungin Based Combined Anti-fungal Therapy for Patients With Proven or Probable Invasive Fungal Infection After Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-matched Unrelated or HLA-mismatched Related Donors. 2011	NCT01501708	A2
24	Investigation of the Clinical Relevance of Serial Concentrations of $\beta$ -D-Glucan Tests in the Patients With Invasive Fungal Infection. 2011	NCT01490138	A1
25	Efficacy and Safety in Micafungin Sodium for Prophylaxis Against Invasive Fungal Disease During Neutropenia in Pediatric & Adolescent Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2011	NCT01417169	A2
26	Pharmacokinetics and Safety of Solid Oral Posaconazole (SCH 56592) in Subjects at High Risk for Invasive Fungal Infections (Phase 1b; Protocol No. P05615). 2011	ACTRN12611000364976	A2
27	SEIFEM 2010: Epidemiological Survey on Possible Pre-Hospital Risk Factors for Developing Invasive Fungal Infections in Patients Affected by Acute Myeloid Leukemia. 2011	NCT01315925	A1
28	UKW-Inf-001: Prospective trial to evaluate pharmacokinetic, safety and efficacy of intermittent application of increased doses of caspofungin for antifungal prophylaxis in high risk patients. – CASPHYLAX. 2010	EUCTR2009-015159-26-DE	A2
29	Efficacy of Itraconazole as Secondary Prophylaxis in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation or Chemotherapy With Prior Invasive Fungal Infection. 2010	NCT01198236	A2
30	Pharmacokinetics of anidulafungin (Ecalta ®) given intravenously as antifungal prophylaxis to recipients of an allogeneic haematopoietic	EUCTR2010-018752-27-NL	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
	stem cell transplant following myeloablative chemotherapy or patients receiving intensive chemotherapy for AML-MDS who are at high risk for developing invasive fungal disease. 2010		
31	Pharmacokinetics of Anidulafungin Given Intravenously as Antifungal Prophylaxis to Recipients of an Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Following Myeloablative Chemotherapy or Patients Receiving Intensive Chemotherapy for AML-MDS. 2010	NCT01249820	A2
32	Prediction and Adjustment of Voriconazole Plasma Level in Critically Ill Patients. 2010	NCT01185405	A2
33	The Correlation of Voriconazole Trough Plasma Levels With Genetic Polymorphism, Efficacy, and Safety Outcomes in Hematologic Malignancy Patients With Invasive Pulmonary Aspergillosis. 2010	NCT01148160	A2
34	Voriconazole In High-Risk Patients With Invasive Fungal Infections In Slovakia. An Open, Prospective, Non-Comparative Study. 2010	NCT01137292	A2
35	Efficacy and Safety in Micafungin Sodium for Prophylaxis Against Invasive Fungal Disease During Neutropenia in Pediatric & Adolescent Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2010	NCT01135589	A2
36	Evaluation of serodiagnosis (beta-D-glucan) screening for invasive fungal infection on intracavitary surgical site infection (SSI). 2010	JPRN-UMIN000003133	A4
37	A prospective, multicenter, single-arm study to evaluate the safety and efficacy of micafungin for prophylaxis of invasive fungal infection in high risk hematological patients. 2010	ChiCTR-PNC-11001575	A2
38	Anidulafungin in patients with hematologic malignancies - An open-label, prospective study to evaluate the safety profile at prophylactic and therapeutic dosages – ECALTA. 2009	EUCTR2009-014527-23-AT	A2
39	Randomized, Open label, Non-inferiority Study of Micafungin versus Standard Care for the Prevention of Invasive Fungal Disease in High Risk Liver Transplant Recipients - TENPIN (Liver Transplant European study into the Prevention of fungal InfectioN). 2009	EUCTR2008-005214-49-BE	A2
40	Early Molecular Detection for the Improved Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Invasive Pulmonary Zygomycosis. 2009	NCT00923832	A2
41	A Multicenter, Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Posaconazole Oral Suspension in Treatment of Invasive Fungal Infection. 2008	NCT00811642	A2
42	A Randomized, Open Label Parallel Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Posaconazole Oral Suspension Vs. Fluconazole (Capsule) in High-risk Leukopenic Patients for Prevention of Invasive Fungal Infection. 2008	NCT00811928	A2
43	An Open Label, Non-comparative, Multicenter Trial of the Efficacy, Safety and Toleration of Voriconazole in the Primary or Secondary Treatment of Invasive Fungal Infection. 2008	NCT00647907	A2
44	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. 2007	EUCTR2006-005003-33-GB	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
45	A Phase 4 Study of the Pharmacokinetics of Oral Posaconazole Among Patients with Compromised Gastrointestinal Function and at High Risk for Invasive Fungal Infection. - N/A. 2007	EUCTR2007-003148-31-BE	A1
46	AMBIZYGO: Efficacy of High Dose [10 mg/kg/j] Liposomal Amphotericin B (Ambisome)Efficacy in Initial Zygomycosis Treatment:Phase II Trial. 2007	NCT00467883	A2
47	The Value of Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Assay, Galactomannan and $\beta$ -D-Glucan Detection (GM/G-Test) for Diagnosis of Invasive Fungal Infection (IFI) in Chinese Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). 2007	NCT00460330	A5
48	AMBIZYGO. Etude de phase II de l'efficacité d'une posologie initiale élevée d'amphotéricine B liposomale (AmBisome) (10mg/kg/j) dans le traitement des zygomycoses – AMBIZYGO. 2007	EUCTR2006-006730-18-FR	A5
49	The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) Study. 2007	NCT00419770	A1
50	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	EUCTR2006-003868-59-BE	A2
51	Nebulized liposomal Amphotericin B as rescue treatment of pulmonary and or sinusal invasive fungal infection – ND. 2006	EUCTR2006-005031-21-IT	A2
52	Secondary prophylaxis of invasive mycosis in immunocompromised patients by means of a weekly high dose of liposomal Amphotericin B – ND. 2006	EUCTR2006-005030-20-IT	A2
53	Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonisation and infection in preterm neonates: a multicentre, randomised trial in Italy. 2006	ISRCTN85753869	A1
54	Prospective, Open-Label, Comparative, Multi-Center Study Of Voriconazole Compared To Itraconazole For The Primary Prophylaxis Of Invasive Fungal Infection (IFI) With Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). 2006	NCT00289991	A2
55	Prospective, Open-label, Comparative, Multicenter Study of Voriconazole Compared to Itraconazole for the Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections (IFI) in Subjects with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT) - N/A. 2005	EUCTR2005-002800-40-GB	A2
56	Supplementary Study for Patients With Invasive Fungal Infection, Entered Into AML 11, AML 12 and UKALL XII or Their Successors. 2002	ISRCTN75343446	A2
57	Invasive Fungal Infection in Liver Transplant Recipients: A Randomized Double-Blind Trial Comparing AmBisome and Fluconazole in the High Risk Group and an Observational Cohort Study in the Low Risk. 1999	NCT00001107	A1
58	Supplementary Protocol for Patients With Invasive Fungal Infection, Entered Into AML 11, AML 12 and UKALL XII (Or Their Successors). 1999	NCT00003315	A2

Tabelle 4-91: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund - weitere Untersuchungen mit unbehandelten Patienten

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Pharmacologic optimization of voriconazole - a prospective clustered group-randomized cross-over trial of therapeutic drug monitoring . 2008	EudraCT 2008-007973-19	A2
2	Empirical versus pre-emptive (diagnostic-driven) antifungal therapy of patients treated for haematological malignancies or receiving an allogeneic stem cell transplant. A therapeutic open label phase III strategy study of the EORTC Infectious Diseases and Leukemia Groups. 2010	EudraCT 2010-020814-27	A2
3	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
4	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	A2
5	A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Prophylactic Liposomal Amphotericin B (AmBisome®) for the Prevention of Invasive Fungal Infections (IFIs) in Subjects Receiving Remission Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2010	EudraCT 2010-019562-91	A1
6	UKW-Inf-001: Prospective trial to evaluate pharmacokinetic, safety and efficacy of intermittent application of increased doses of caspofungin for antifungal prophylaxis in high risk patients. 2009	EudraCT 2009-015159-26	A2
7	Phase 1B Study of the Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of Oral Posaconazole in Immunocompromised Children With Neutropenia. 2007	EudraCT 2007-004645-15	A1
8	A Phase 4 Study of the Pharmacokinetics of Oral Posaconazole Among Patients with Compromised Gastrointestinal Function and at High Risk for Invasive Fungal Infection. 2007	EudraCT 2007-003148-31	A2
9	A phase II dose escalation study of caspofungin in patients with invasive aspergillosis. 2006	EudraCT 2006-001936-30	A1
10	Randomized, Open label, Non-inferiority Study of Micafungin versus Standard Care for the Prevention of Invasive Fungal Disease in High Risk Liver Transplant Recipients. 2008	EudraCT 2008-005214-49	A2

**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 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VITAL

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</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.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-Label Studiendesign.
<b>3b</b>	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.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Wie in der Protokolländerung 5 dargestellt, war ein Patient für die Studie geeignet, wenn alle folgenden Punkte zutrafen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Fähigkeit und Bereitschaft dem Protokoll zu folgen.</li> <li>Männliche und weibliche Patienten im Alter von <math>\geq 18</math> Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einwilligungserklärung.</p> <p>4. Weibliche Patienten waren nicht stillend und ohne Risiko für eine Schwangerschaft aus einem der folgenden Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Postmenopause für mindestens 1 Jahr.</li> <li>– Post-Hysterektomie und / oder post-bilateralen Ovariectomie.</li> <li>– 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.</li> </ul> <p>5. Patienten in einer der folgenden Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse), die als berechnete Kreatinin-Clearance &lt;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.</li> <li>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 <i>Aspergillus</i></li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fumigatus oder Candida-Arten Pilz-Pathogene), mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die einer Primärtherapie zum Zeitpunkt der Einschreibung bedurften.</p> <p>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.</p> <p>4. Patienten mit einer (entsprechend EORTC/MSG Definition) nachgewiesener oder Kulturpositiver 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,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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..</li> <li>– Nicht Erreichen der klinischen Verbesserung trotz Einnahme von Standard-Antipilztherapie von mindestens 7 Tage.</li> </ul> <p>Vor dem Einschreiben von Patienten, die in diese Kategorie fielen, wurde der Medical Monitor für die Zustimmung kontaktiert.</p> <p>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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>intolerant gegenüber der aktuellen Behandlung waren, zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eine Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Werts höher als die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) innerhalb von 48 Stunden.</li> <li>– Serum-Kreatinin &gt; 2,0 mg/ml und aktuelle Behandlung mit Polyen oder i.v. Voriconazol.</li> <li>– 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).</li> <li>– Kein Erreichen (dokumentiert) der notwendigen Blutspiegel von Posaconazol, Voriconazol oder Itraconazol zu erreichen.</li> </ul> <p><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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frauen die schwanger oder stillend waren.</li> <li>2. Bekannte Vorgeschichte von Allergien, Hypersensitivität oder jeglicher schwerwiegenden Reaktionen auf die Azol-Klasse von Antimykotika oder jeder Komponente der Studienmedikation.</li> <li>3. Patienten mit einem hohen Risiko für eine QT-Verlängerung, wie beispielsweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Baseline-Verlängerung der QT-Zeit korrigiert für die Herzfrequenz - Fridericia Formel (QTcF) <math>\geq 500</math> ms.</li> <li>– 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</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angeborenen kurz QT-Syndrom).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die gleichzeitige Verwendung von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern.</li> </ul> <p>4. Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung mit einer der folgenden Anomalien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (kann mit lokalen Labor nochmals überprüft werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesamt-Bilirubin <math>\geq 3 \times</math> ULN.</li> <li>– ALT oder AST <math>\geq 5 \times</math> ULN.</li> <li>– Patienten mit bekannter Leberzirrhose oder chronischem Leberversagen.</li> </ul> <p>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.</p> <p>6. Patienten mit entweder chronischer invasiver Aspergillose, Aspergillom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose.</p> <p>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.</p> <p>8. Fortgeschrittene humane Immundefizienz-Virus (HIV) Infektion mit CD4-Zellzahl <math>&lt; 50</math> oder ein erlangter unkontrollierter Immunschwäche-definierender Zustand.</p> <p>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).</p> <p>10. Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung, die nach Ansicht der Ärzte, ein unannehmbares zusätzliches Risiko für den Patienten im Fall der Studienteilnahme darstellt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Patienten, die zuvor in einer Phase-3-Studie mit Isavuconazol eingeschrieben waren.</p> <p>12. Die Behandlung mit jedem Prüfpräparat in jeder klinischen Studie 30 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>13. Patienten, die wahrscheinlich keine 30 Tage überleben.</p> <p>14. Patienten mit einem Körpergewicht &lt; 40 kg.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– Patienten mit vorheriger Verwendung von Fluconazol, beliebiger Dauer und aus einem beliebigen Grund, waren für die Einschreibung geeignet.</li> </ul>
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.	<p>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.</p> <p><i>intravenöses Isavuconazol:</i></p> <p>Während der ersten 48 Stunden wurde eine Anfangsdosis von Isavuconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Tag 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 - 48 Stunden: Drei i.v.-Infusionen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden [<math>\pm</math> 2h]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 3 bis Behandlungsende (EOT): Erhaltungsdosis von 200 mg i.v. alle 24 Stunden [<math>\pm</math> 2h]</li> </ul> <p>Die erste Erhaltungsdosis (Tag 3) wurde nicht früher als 12 Stunden [+ 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.</p> <p><i>Orales Isavuconazol:</i></p> <p>Bei Gabe von oralem Isavuconazol musste die Nahrungsaufnahme nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Während der ersten 48 Stunden wurde eine Anfangsdosis von Isavuconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Tag 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 - 48 Stunden: 2 x 100 mg Kapseln etwa alle 8 Stunden [<math>\pm</math> 2h]</li> <li>• Tag 3 bis Behandlungsende (EOT): Erhaltungsdosis von 2 x 100 mg Kapseln alle 24 Stunden [<math>\pm</math> 2h]</li> </ul> <p>Die erste Erhaltungsdosis (Tag 3) wurde nicht früher als 12 Stunden [+ 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.</p> <p>Wenn allerdings orale Dosen dem Patienten mit nach Hause gegeben wurden (für den Abschluss der Behandlung) wurden detaillierte Dosierungsanweisungen bereitgestellt.</p> <p>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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gelöst.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p>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.</p> <p>Als primärer Wirksamkeitsparameter wurde das Gesamtansprechen auf die Behandlung beurteilt durch das DRC am Tag 42, 84 und EOT ausgewertet.</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren die Sicherheit und Verträglichkeit unter der Behandlung mit Isavuconazol gegenüber Voriconazol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen beurteilt durch das DRC an Tag 84 und EOT.</li> <li>• Sterblichkeitsrate bis einschließlich</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tag 42 und Tag 84.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch das DRC am Tag 42, Tag 84 und EOT.</li> <li>• Mykologisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch das DRC am Tag 42, Tag 84 und EOT.</li> <li>• Radiologisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch das DRC am Tag 42, Tag 84 und EOT.</li> <li>• Klinisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch den Prüfarzt am Tag 42, Tag 84 und EOT.</li> <li>• Mykologisches Ansprechen der Behandlung, beurteilt durch den Prüfarzt am Tag 42, Tag 84 und EOT.</li> <li>• Naive Ansprechrates des radiologische Ansprechens der Behandlung durch den Arzt am Tag 42, Tag 84 und EOT.</li> <li>• Überlebensrate am Tag 42, Tag 84, Tag 120 und Tag 180 (Kaplan-Meier-Analyse).</li> </ul> <p>Die explorativen Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Konzentrations-Zeit-Profile der Studienmedikation und Metabolit(en) zusammenzufassen, wenn es bei Patienten aus der pharmakokinetischen Teilstudie gerechtfertigt war.</li> <li>• Charakterisierung der pharmakokinetischen Tiefpunkt-Werte von der Studienmedikation und dessen Metabolit(e), sofern gerechtfertigt.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der sekundäre Endpunkt Gesamtmortalität wurde nachträglich als primärer Endpunkt definiert, um eine Vergleichbarkeit mit der Literatur herzustellen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	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 <sup>a</sup>	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.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studien wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um keine vergleichende Studie handelt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um keine vergleichende Studie handelt.
<b>9</b>	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.
<b>10</b>	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.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie VITAL um eine einarmige Studie handelt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	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 <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population. Sofern erforderlich, zeigen Übersichtstabellen auch Daten von Subgruppen mit bestimmten Nierenstatus (RI /nicht eingeschränkter Nierenfunktion [NRI]) oder Therapiestatus (Primärtherapie / refraktär / intolerant).</p> <p>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.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden für folgende Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle unerwünschten Ereignisse</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums aufgetreten sind</li> <li>- Verschiebungen in den Laborergebnissen</li> <li>- EKG - QTc kategoriale Analyse</li> </ul> <p>Analysen wurden für die folgenden Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterskategorie 1: (<math>\leq 45</math>, <math>&gt; 45</math> to <math>\leq 65</math>, <math>&gt; 65</math>)</li> <li>- Alterskategorie 2: (<math>\leq 65</math>, <math>&gt; 65</math> to <math>\leq 75</math>, <math>&gt; 75</math>)</li> <li>- Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>- Rasse (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)</li> <li>- Geografische Region</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) es wurden keine Patienten randomisiert.</li> <li>b) 146 Patienten erhielten die geplante Studienmedikation.</li> <li>c) 146 Patienten wurden ausgewertet.</li> </ul>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Eingeschrieben: 149 Patienten Mindestens 1 Dosis der Studienmedikation

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten: 146 Patienten 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
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	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.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

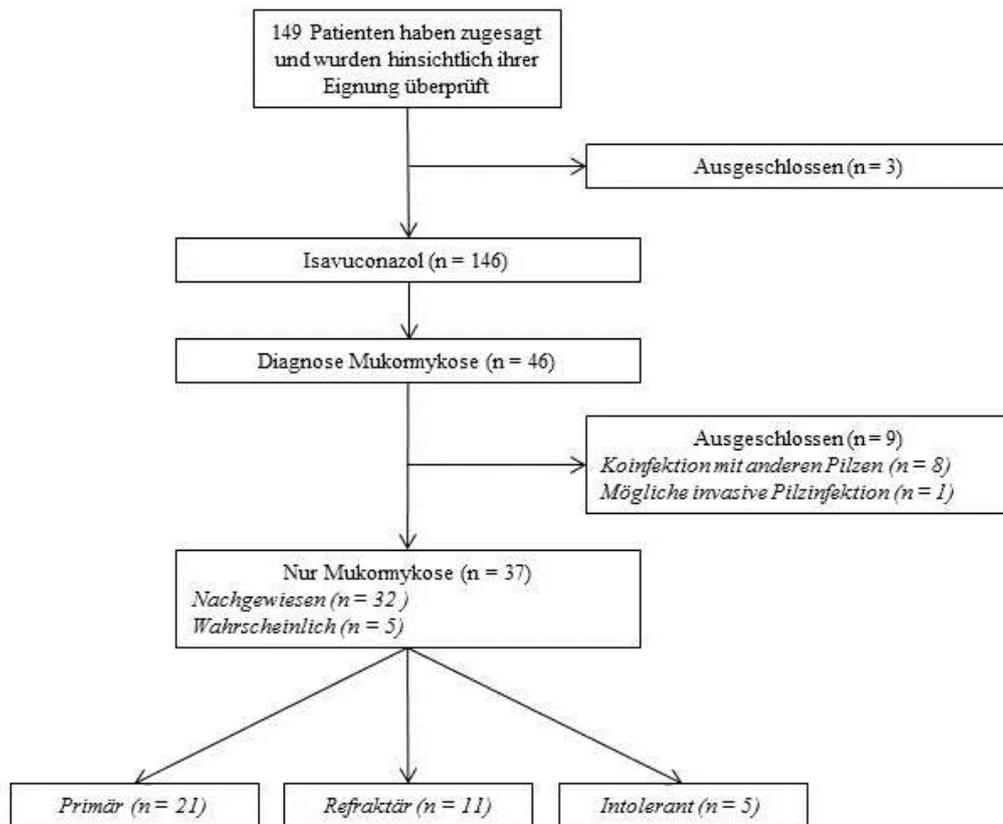


Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie VITAL (9766-CL-0103) gemäß CONSORT.

**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. Quellenspezifische 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 4-93 (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**

Genauere 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     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. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

**Endpunkt: Klinisches Ansprechen/ Prüfarzt****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. 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 Ereignissen (TEAEs) und alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse 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 beeinflusst.

**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. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

---