

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Isavuconazol**

Datum der Veröffentlichung: 15. Februar 2016

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund .....	8
1. Einführung .....	10
2. Nutzenbewertung.....	12
2.1 Fragestellung .....	12
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	12
2.3 Liste der verwendeten Quellen .....	12
2.4 Studiencharakteristika .....	13
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	29
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	40
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU .....	61
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	65
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol.....	65
3.2 Design und Methodik der Studie SECURE.....	65
3.3 Design und Methodik der Studie VITAL.....	67
3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit.....	69
3.5 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität.....	72
3.6 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	72
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	74
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	75
Referenzen.....	78
Anhang.....	81

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SECURE

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie SECURE

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SECURE zu Baseline

Tabelle 4: Weitere Charakterisierung der analysierten Studienpopulationen  
in der Studie SECURE

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie VITAL

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie VITAL

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie VITAL zu Baseline

Tabelle 8: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten  
der Studien SECURE und VITAL

Tabelle 9: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung  
berücksichtigte Endpunkte in den Studien SECURE und VITAL

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial der Studie SECURE auf Studienebene

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte  
der Studie SECURE

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 16: Allgemeine Angaben der Studie SECURE

Tabelle 17: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der Studie SECURE für die verschiedenen  
Studienpopulationen

Tabelle 18: DRG-beurteilte Zuordnung von Todesfällen durch IFD in der Studie SECURE

Tabelle 19: Ergebnisse zur Morbidität in der Studie SECURE für die verschiedenen  
Studienpopulationen

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie SECURE – Zusammenfassung  
der UE während der verblindeten Behandlungsphase

Tabelle 21: UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie SECURE<sup>1)</sup>

Tabelle 22: UE in der Studie SECURE, die im kausalen Zusammenhang mit der  
Studienmedikation stehen

Tabelle 23: SUE in der Studie SECURE

Tabelle 24: UE in der Studie SECURE, die zum permanenten Abbruch der  
Studienmedikationen führten

- Tabelle 25: Interaktionstest mit einem Hinweis oder Nachweis in den Subgruppen der Studie SECURE
- Tabelle 26: Allgemeine Angaben der Studie VITAL
- Tabelle 27: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der Studie VITAL für die verschiedenen Studienpopulationen
- Tabelle 28: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL
- Tabelle 29: DRC-beurteilte Zuordnung von Todesfällen durch IFD nach Therapiestatus in der Studie VITAL
- Tabelle 30: Ergebnisse zum klinischen Ansprechen gemäß DRC in der Studie VITAL für die verschiedenen Studienpopulationen
- Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie VITAL – Zusammenfassung der UE
- Tabelle 32: UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie VITAL
- Tabelle 33: UE in der Studie VITAL, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen
- Tabelle 34: SUE in der Studie VITAL
- Tabelle 35: UE in der Studie VITAL, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikationen führten
- Tabelle 36: Einzelergebnisse aus der Studie SECURE, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten)
- Tabelle 37: Effektschätzer von Voriconazol gegenüber Placebo für Gesamtmortalität bis Tag 42
- Tabelle 38: SECURE – Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bis Tag 84

Abbildung 2: Patientenfluss der Studie SECURE

Abbildung 3: Patientenfluss der Studie VITAL

## Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanine transaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartate transaminase
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
BMT	Knochenmarktransplantation (bone marrow transplant)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
DRC	Data Review Committee
eCRF	electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EORTC/MSG	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group
EOT	Behandlungsende (end of treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	Hochauflösende Computertomografie (high-resolution computed tomography)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IFD	Invasive Pilzkrankung (invasive fungal disease)
ISA	Isavuconazol
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRI	Magnetresonanztomografie (Magnetic Resonance Imaging)
mITT	modified ITT
myITT	mykologische ITT
NRI	Keine eingeschränkte Nierentätigkeit (not renally impaired)
OR	Odds Ratio

PPS	Per-Protocol-Set
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RaR	Rate Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RI	Eingeschränkte Nierentätigkeit (renally impaired)
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SCAR	Severe cutaneous adverse reactions
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung
VRC	Voriconazol

## Hintergrund

Isavuconazol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Isavuconazol in seiner Sitzung am 09. Februar 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 12. November 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Nutzenbewertung wird am 15. Februar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

Invasive Pilzinfektionen stellen bei immunsupprimierten Patienten ein großes Risiko für schwere und nicht selten letale Erkrankungen dar. Betroffen sind vor allem Patienten mit malignen Erkrankungen unter Hochdosis-Chemotherapie, Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, Intensivpatienten, Frühgeborene und Patienten mit erworbener oder angeborener Immundefizienz.

Die klinischen Symptome sind sehr oft unspezifisch [13], sodass invasive Infektionen mit pathogenen Pilzen nicht selten erst spät im Krankheitsverlauf oder gar nicht erkannt werden. Die Mortalität bei solchen Infektionen wird mit 40–60 % angegeben [15,24] und kann bei Beteiligung des Zentralnervensystems sogar mehr als 90 % erreichen [36].

### Invasive Aspergillose

Die invasive Aspergillose ist eine potenziell lebensbedrohliche Infektion, die fast ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten auftritt. Primärinfektionen der invasiven Aspergillose manifestieren sich am häufigsten als Pneumonie oder Sinusitis. Mit zunehmender Anwendung intensiver Chemotherapien, Transplantation von Organen, Knochenmark bzw. hämatopoetischen Stammzellen sowie immunsuppressiven Therapien bei Autoimmunopathien hat in den vergangenen Jahrzehnten die Zahl an Patienten mit invasiven Aspergillusinfektionen stetig zugenommen [11,18,37].

### Mukormykose

Die Mukormykose wird durch Schimmelpilze der Ordnung Mucorales hervorgerufen. Mucorales sind typische Opportunisten, die fast ausschließlich bei Patienten mit Immundefekten oder bei Stoffwechselkranken Infektionen verursachen. In der Lunge führen sie zu einer häufig tödlich verlaufenden nekrotisierenden hämorrhagischen Bronchopneumonie [9,26,31]. Die klinische Identifikation der Infektion gestaltet sich häufig schwierig, sodass bildgebende Verfahren wie Röntgenaufnahmen des Thorax und die thorakale Computertomografie regelmäßig zu Rate gezogen werden [35].

Die Mukormykose verläuft meist akut mit schnellem Fortschreiten und hoher Sterblichkeit. Rhinocerebrale Mykosen sind am häufigsten, gefolgt von Lungen-, intestinaler, Haut- und disseminierter Mukormykose. Die rhinocerebrale Form findet sich häufiger bei dekompensiertem oder ketoazidotischem Diabetes (85 %), die pulmonale Form häufiger bei Neutropenie. Bei beiden kommen final disseminierte Formen vor [10,12,27,30].

### Isavuconazol

Isavuconazol gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antimykotika, die zur systemischen Anwendung vorgesehen sind. Isavuconazol ist die aktive Substanz, die sich nach oraler oder intravenöser Anwendung aus Isavuconazoniumsulfat bildet. Isavuconazol übt eine fungizide Wirkung aus. Es inhibiert das Enzym Lanosterol-14-alpha-Demethylase, welches für die Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol verantwortlich ist. Dadurch wird die Synthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen, blockiert. Dies führt zu einer Anreicherung von methylierten Sterolvorstufen und zu einem Mangel an

Ergosterol in der Zellmembran, wodurch die Struktur und Funktion der Zellmembran der Pilze geschwächt wird.

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Isavuconazol (Cresemba®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene mit

- invasiver Aspergillose
- Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien:

- SECURE (9766-CL-0104): A phase III, double-blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of isavuconazole (BAL8557) versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol in Phase III mit Voriconazol vergleicht.
- VITAL (9766-CL-0103): 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. Es handelt sich um eine einarmige Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol bei Patienten mit einer invasiven Pilzerkrankung untersucht wird.

Supportive Studie(n):

- Es wurden keine formalen Dosis-Wirkungs-Studien durchgeführt.

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Isavuconazol wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Isavuconazol
- Unterlagen der Zulassungsbehörden, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report [16,32,33]

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien SECURE und VITAL [2,3,4,5]
- Publikation: Maertens JA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015. [22]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Isavuconazol basieren auf den Zulassungsstudien SECURE und VITAL. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stützt die Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol auf die Studie SECURE, auf der die Zulassung für die Patientenpopulation mit invasiver Aspergillose (AWG A) beruht. Die Studie VITAL dient zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol für die in der Zulassung adressierte Patientenpopulation mit vorliegender Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (AWG B). Die Studien, Baselinecharakteristika und Interventionen werden in den Tabellen 1 bis 7 charakterisiert.

### 2.4.1 Studie SECURE

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SECURE

Charakteristikum	Beschreibung									
<b>Design</b>	Multizentrische, aktiv-kontrollierte, randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase III, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsgruppen Isavuconazol und Voriconazol randomisiert wurden. Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Westeuropa sowie Australien und Neuseeland, Nordamerika und anderen Regionen), allogene Knochenmarktransplantation (ja oder nein) und unkontrollierte Malignität (ja oder nein) stratifiziert.									
	<u>Zusammenfassung der Behandlung und Follow-up-Zeitraum:</u>									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Prä-Studien-Aktivitäten</th> <th colspan="2">ISA oder VRC</th> <th rowspan="2">Post-Treatment-Follow-up</th> </tr> <tr> <th>i.v.-Aufsättigungsdosis</th> <th>i.v.- oder orale Erhaltungsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening 96 Stunden vor der Randomisierung</td> <td>Studientage 1 und 2</td> <td>Studientage 3 bis EOT (max. 84 Tage)</td> <td>EOT + 4 Wochen</td> </tr> </tbody> </table>	Prä-Studien-Aktivitäten	ISA oder VRC		Post-Treatment-Follow-up	i.v.-Aufsättigungsdosis	i.v.- oder orale Erhaltungsdosis	Screening 96 Stunden vor der Randomisierung	Studientage 1 und 2	Studientage 3 bis EOT (max. 84 Tage)
Prä-Studien-Aktivitäten	ISA oder VRC		Post-Treatment-Follow-up							
	i.v.-Aufsättigungsdosis	i.v.- oder orale Erhaltungsdosis								
Screening 96 Stunden vor der Randomisierung	Studientage 1 und 2	Studientage 3 bis EOT (max. 84 Tage)	EOT + 4 Wochen							
	<u>Besonderheiten:</u> Patienten werden bis zu einem Maximum von 84 Tagen behandelt. (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)									
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzerkrankung verursacht durch <i>Aspergillus</i> oder andere Fadenpilze. <u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u>									

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entweder Patient und/oder bevollmächtigter Vertreter, falls zutreffend, wurde vollständig informiert und gab die freiwillige schriftliche Einverständniserklärung [...].</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 Einwilligungserklärung.</li> <li>• Weibliche Patienten, die nicht stillend und ohne Risiko für eine Schwangerschaft waren</li> <li>• Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD verursacht durch Aspergillus-Arten oder andere Fadenpilze. Einzelheiten zu den Kriterien für die Beurteilung, ob ein Patient eine nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche IFD (einschließlich Diagnosetests) die Anwesenheit von Wirtsfaktoren, radiologischen/klinischen Merkmalen und mykologische Hinweise hat siehe Tabelle 8.</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen, die schwanger oder stillend waren</li> <li>• Bekannte Vorgeschichte von Allergien, Hypersensitivität oder jegliche schwerwiegende Reaktion auf die Azol-Klasse von Antimykotika oder jeder Komponente der Studienmedikation</li> <li>• Patienten, für die Voriconazol kontraindiziert war, einschließlich kardiovaskulärer Befunde.</li> <li>• Patienten mit einem hohen Risiko für eine QT-Verlängerung.</li> <li>• Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung mit einer der folgenden Anomalien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt-Bilirubin <math>\geq 3x</math> ULN.</li> <li>○ ALT oder AST <math>\geq 5x</math> ULN.</li> <li>○ Patienten mit bekannter Leberzirrhose oder chronischem Leberversagen.</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung, die nach Ansicht des Arztes ein inakzeptables zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt, wenn der Patient an der Studie teilnimmt.</li> <li>• Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung.</li> <li>• Fortgeschrittene HIV-Infektion mit CD4-Zellzahl <math>&lt; 200</math> oder erworbene Immunschwäche mit syndromdefinierendem Zustand.</li> </ul>				
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="411 1440 869 1512"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1440 643 1473">Isavuconazol<sup>1)</sup></th> <th data-bbox="651 1440 869 1473">Voriconazol<sup>1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1473 643 1512">N=258</td> <td data-bbox="651 1473 869 1512">N=258</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Formulierung: oral oder intravenös</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständniserklärung erteilt N=532 Patienten, davon N=527 randomisiert, davon 516 mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</li> <li>• Gemäß den Angaben des pU wurden von den randomisierten Patienten (N=527) insgesamt 11 Patienten nicht in die ITT-Population eingeschlossen. Von diesen 11 Patienten, die nach der Randomisierung nicht in die ITT-Population (N=516) eingegangen sind, erfüllten 5 Patienten nicht die Ein-/Ausschlusskriterien und 6 Patienten nahmen die Studienmedikation aus anderen Gründen nicht ein.</li> </ul> <p><u>Studienpopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=516)</li> <li>• mITT-Population: alle ITT-Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD (N=272) beurteilt durch das DRC</li> <li>• myITT-Population: alle mITT-Patienten mit nachgewiesener oder</li> </ul>	Isavuconazol <sup>1)</sup>	Voriconazol <sup>1)</sup>	N=258	N=258
Isavuconazol <sup>1)</sup>	Voriconazol <sup>1)</sup>				
N=258	N=258				

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>wahrscheinlicher invasiver Aspergillose basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests (N=231), beurteilt durch das DRC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=516)</li> <li>• Per-Protocol-Population: Patienten, die nicht von den vorgegebenen Klassifizierungskriterien abweichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PPS=PPS-ITT (N=347)</li> <li>○ PPS-mITT (N=204)</li> </ul> </li> <li>• mITT-FDA-Population: ITT-Patienten, mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD (N=275)</li> <li>• PKA-Set: Teilmenge der Safety-Population, mit mindestens einem Isavuconazol-Plasmakonzentrationswert (N=232)</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u> 72 Monate (6 Jahre)  <u>Einschluss erster Patient:</u> 07/03/2007  <u>Einschluss letzter Patient:</u> 28/03/2013</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u>  Die Studie wurde in 102 klinischen Zentren in 8 Regionen durchgeführt: Nord- und Südamerika, Europa, Naher Osten, Afrika, Südostasien, Fernost und Pazifik</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p>Gemäß Studienprotokoll (4. Amendment vom 05.11.2010)</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u>  Gesamtmortalität bis Tag 42</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlebensrate an Tag 84</li> <li>• Gesamtergebnis der Behandlung an Tag 42, Tag 84 und EOT (basierend auf der Bewertung des klinischen DRC, anhand radiologischer und mykologischer Response)</li> <li>• Gesamtergebnis der Behandlung an Tag 42, Tag 84 und EOT (basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes anhand klinischer, radiologischer und mykologischer Response)</li> <li>• Klinisches Ansprechen an Tag 42, Tag 84 und EOT</li> <li>• Mykologisches Ansprechen an Tag 42, Tag 84 und EOT</li> <li>• Radiologisches Ansprechen an Tag 42, Tag 84 und EOT</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u>  (Pharmakokinetische Variablen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) der Studienmedikation und deren Metabolit(en), wenn es bei PK-Subpopulation gerechtfertigt war.</li> <li>• Charakterisierung von pharmakokinetischen Tiefpunkt-Werten von Isavuconazol und Metabolit(en) sofern gerechtfertigt.</li> <li>• Bewertung von Serum-Galactomannan als Biomarker für overall response in Patienten mit invasiver Aspergillose.</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse (UE)</li> <li>• Änderungen der Laboruntersuchungen (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert [Baseline]</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung																																				
	<p>Post-hoc für die Publikation Maertens et al. (2015) ausgewertet: ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben (N=527).</p>																																				
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Gemäß SAP wurden Subgruppenanalysen für die ITT-Population für den primären Endpunkt und für UE für die folgenden Variablen geplant:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Primärer EP</th> <th>UE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alterskategorie 1<sup>1)</sup></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Alterskategorie 2<sup>2)</sup></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (weiblich, männlich)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ethnie (<i>genetisch</i>) (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ethnie (spanisch/lateinamerikanisch: ja/nein)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Geografische Region</td> <td>X<sup>3)</sup></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Neutropeniestatus (ja/nein)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>BMI (&lt; 25 / ≥ 25 bis &lt; 30 / ≥ 30)</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glomeruläre Filtrationsrate (&lt;15 / ≥ 15 bis &lt; 30 / ≥ 30 bis &lt; 60 / ≥ 60 bis &lt; 90 / ≥ 90)</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allogene Knochenmarktransplantationen (ja/nein)</td> <td>X<sup>3)</sup></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Unkontrollierte Malignität</td> <td>X<sup>3)</sup></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Alterskategorie 1: (≤ 45 / &gt; 45 bis ≤ 65 / &gt; 65)  <sup>2)</sup> Alterskategorie 2: (≤ 65 / &gt; 65 bis ≤ 75 / &gt; 75)  <sup>3)</sup> Im Dossier, nicht aber im SAP aufgeführt.</p> <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppenanalysen: Die in der Tabelle aufgeführten Subgruppenanalysen wurden ebenfalls für die myITT-Population durchgeführt.</p>	Subgruppen	Primärer EP	UE	Alterskategorie 1 <sup>1)</sup>	X	X	Alterskategorie 2 <sup>2)</sup>	X	X	Geschlecht (weiblich, männlich)	X	X	Ethnie ( <i>genetisch</i> ) (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)	X	X	Ethnie (spanisch/lateinamerikanisch: ja/nein)	X	X	Geografische Region	X <sup>3)</sup>	X	Neutropeniestatus (ja/nein)	X	X	BMI (< 25 / ≥ 25 bis < 30 / ≥ 30)	X		Glomeruläre Filtrationsrate (<15 / ≥ 15 bis < 30 / ≥ 30 bis < 60 / ≥ 60 bis < 90 / ≥ 90)	X		Allogene Knochenmarktransplantationen (ja/nein)	X <sup>3)</sup>	X	Unkontrollierte Malignität	X <sup>3)</sup>	X
Subgruppen	Primärer EP	UE																																			
Alterskategorie 1 <sup>1)</sup>	X	X																																			
Alterskategorie 2 <sup>2)</sup>	X	X																																			
Geschlecht (weiblich, männlich)	X	X																																			
Ethnie ( <i>genetisch</i> ) (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)	X	X																																			
Ethnie (spanisch/lateinamerikanisch: ja/nein)	X	X																																			
Geografische Region	X <sup>3)</sup>	X																																			
Neutropeniestatus (ja/nein)	X	X																																			
BMI (< 25 / ≥ 25 bis < 30 / ≥ 30)	X																																				
Glomeruläre Filtrationsrate (<15 / ≥ 15 bis < 30 / ≥ 30 bis < 60 / ≥ 60 bis < 90 / ≥ 90)	X																																				
Allogene Knochenmarktransplantationen (ja/nein)	X <sup>3)</sup>	X																																			
Unkontrollierte Malignität	X <sup>3)</sup>	X																																			

Abkürzungen: ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; DRC: Data Review Committee; EOT: end of treatment; IFD: Invasive Pilzkrankung; ISA: Isavuconazol; i.v.: intravenös; mITT: modifizierte Intention-to-treat; myITT: mykologische Intention-to-treat; PPS: Per-Protocol-Set; ULN: Upper limit of normal; VRC: Voriconazol

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

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

Die ITT-Population der Studie SECURE beinhaltet alle randomisierten Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose, die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten haben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie SECURE

Isavuconazol		Voriconazol	
Intervention: 200 mg Isavuconazol <u>Formulierung und Anwendung:</u> Während der ersten 48 Stunden wird eine Anfangsdosis von Isavuconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Tag 3		Intervention: 4 mg bzw. 6 mg Voriconazol <u>Formulierung und Anwendung:</u> Während der ersten 24 Stunden wird eine Anfangsdosis von Voriconazol verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis	
0-24 Stunden	Drei i.v.-Infusionen jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden	0-24 Stunden	6 mg/kg i.v.-Infusion 2x täglich (b.i.d.) etwa alle 12 Stunden (mit einer Placebo-Infusion alle 6 ± 2 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten).
25-48 Stunden	Drei i.v.-Infusionen jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden	25-48 Stunden	4 mg/kg i.v.-Infusion b.i.d. etwa alle 12 Stunden (mit einer Placebo-Infusion 6 ± 2 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten).
Tag 3 bis Behandlungsende (EOT)	Erhaltungsdosis von 200 mg i.v. 1x täglich (q.d.) (plus eine Placebo-Infusion etwa alle 12 Stunden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten) oder 200 mg orale Dosis q.d. (mit auf Voriconazol abgestimmtes Placebo morgens und abends, um die Verblindung aufrechtzuerhalten).	Tag 3 bis Behandlungsende (EOT)	Erhaltungsdosen von 4 mg/kg i.v. b.i.d. oder orale Dosis b.i.d. (mit auf Isavuconazol abgestimmtes Placebo am Morgen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten).
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampin / Rifampicin</li> <li>• Rifabutin</li> <li>• Mutterkornalkaloide</li> <li>• Sirolimus</li> <li>• Efavirenz, Ritonavir</li> <li>• Terfenadin</li> <li>• Astemizol</li> <li>• Cisaprid</li> <li>• Pimozid</li> <li>• Chinidin</li> <li>• Langwirkende Barbiturate (Phenobarbital, Mephobarbital)</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Carbamazepin</li> <li>• Valproinsäure</li> <li>• Johanniskraut</li> <li>• HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin)</li> <li>• Neostigmin</li> </ul> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation, die mit Vorsicht angewendet werden durften</u> Jegliche Begleitmedikation musste im eCRF dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam, Alprazolam)</li> <li>• Cyclosporin</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Alfentanil</li> <li>• HIV-Proteasehemmer (Indinavir, Amprenavir, Saquinavir, Nelfinavir)</li> </ul>			

- Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Delavirdin)
- Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Felodipin, Nisoldipin)
- Sulfonylharnstoff (glizide, Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid)
- Cumarine und Warfarin
- Phenytoin
- Omeprazol
- Methadon
- Clarithromycin
- Prednisolon
- Digoxin
- Sufentanil
- Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Norethidron
- Vinca-Alkaloide

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SECURE zu Baseline

Studienpopulation	ITT-Population		mITT-Population		myITT-Population	
	ISA (N=258)	VRC (N=258)	ISA (N=143)	VRC (N=129)	ISA (N=123)	VRC (N=108)
<i>Alter (Jahre)<sup>1)</sup></i> Median (min-max)	54,0 (17-82)	53,5 (18-87)	52,0 (18-81)	54,0 (18-77)	53,0 (18-81)	54,0 (18-77)
<i>Altersklassen, n (%)</i>						
≤ 45 Jahre	94 (36,4)	101 (39,1)	54 (37,8)	44 (34,1)	45 (36,6)	36 (33,3)
> 45 - ≤ 65 Jahre	108 (41,9)	99 (38,4)	55 (38,5)	63 (48,8)	52 (42,3)	54 (50,0)
> 65 - ≤ 75 Jahre	46 (17,8)	51 (19,8)	29 (20,3)	21 (16,3)	23 (18,7)	17 (15,7)
> 75 Jahre	10 (3,9)	7 (2,7)	5 (3,5)	1 (0,8)	3 (2,4)	1 (0,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
männlich	145 (56,2)	163 (63,2)	81 (56,6)	84 (65,1)	69 (56,1)	71 (65,7)
weiblich	113 (43,8)	95 (36,8)	62 (43,4)	45 (34,9)	54 (43,9)	37 (34,3)
<i>Ethnizität (genetisch), n (%)</i>						
Kaukasisch/weiß	211 (81,8)	191 (74,3)	115 (80,4)	92 (71,9)	100 (81,3)	75 (69,4)
Afroamerikanisch/schwarz	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Asiatisch	45 (17,4)	64 (24,9)	27 (18,9)	35 (27,3)	22 (17,9)	32 (29,6)
Andere	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,7)	0	0	0
Fehlend	0	1	0	1	1 (0,8)	0
<i>Ethnizität, n (%)</i>						
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	22 (8,5)	9 (3,5)	10 (7,0)	5 (3,9)	7 (5,7)	1 (0,9)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	236 (91,5)	248 (96,5)	133 (93,0)	123 (96,1)	116 (94,3)	107 (99,1)
Fehlend	0	1	0	1	0	0
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n</i>	251	249	140	123	121	103
Median (min-max)	23,4 (13,9-50,0)	23,4 (14,5-38,0)	23,0 (13,9-41,2)	23,2 (14,6-38,0)	22,9 (13,9-38,7)	23,0 (15,7-38,0)
<i>Geografische Region<sup>2)</sup>, n (%)</i>						
Nordamerika	30 (11,6)	28 (10,9)	19 (13,3)	23 (17,8)	17 (13,8)	21 (19,4)
Westeuropa, Australien und Neuseeland	105 (40,7)	107 (41,5)	50 (35,0)	42 (32,6)	46 (37,4)	33 (30,6)
Andere Regionen	123 (47,7)	123 (47,7)	74 (51,7)	64 (49,6)	60 (48,8)	54 (50,0)

Studienpopulation Merkmal	ITT-Population		mITT-Population		myITT-Population	
	ISA (N=258)	VRC (N=258)	ISA (N=143)	VRC (N=129)	ISA (N=123)	VRC (N=108)
Hämatologische Malignität, n (%)	211 (81,8)	222 (86,0)	112 (78,3)	105 (81,4)	100 (81,3)	90 (83,3)
Vorrangegangene Allogene BMT, n (%)	54 (20,9)	51 (19,8)	33 (23,1)	27 (20,9)	32 (26,0)	22 (20,4)
Unkontrollierte Malignität zu Baseline, n (%)	173 (67,1)	187 (72,5)	89 (62,2)	89 (69,0)	79 (64,2)	78 (72,2)
Neutropenie <sup>3)</sup> , n (%)	163 (63,2)	175 (67,8)	88 (61,5)	73 (56,6)	78 (63,4)	64 (59,3)
Verwendung von Kortikosteroiden, n (%)	48 (18,6)	39 (15,1)	30 (21,0)	30 (23,3)	25 (20,3)	27 (25,0)
Verwendung von T-Zellen- Immunsuppressant, n (%)	111 (43,0)	109 (42,2)	59 (41,3)	61 (47,3)	52 (42,3)	52 (48,1)
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), n (%)						
< 60	20 (8,0)	33 (13,2)	13 (9,4)	17 (13,7)	11 (9,2)	13 (12,3)
≥ 60	231 (92,0)	217 (86,8)	126 (90,6)	107 (86,3)	108 (90,8)	93 (87,7)
fehlend	7	8	4	5	4	2

<sup>1)</sup> Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung.

<sup>2)</sup> Nordamerika: Kanada, USA; Westeuropa: Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz. Andere Regionen: Argentinien, Brasilien, Chile, China, Ägypten, Ungarn, Indien, Israel, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Südkorea, Thailand, Türkei.

<sup>3)</sup> Die An- oder Abwesenheit einer Neutropenie wurde als ANC definiert  $< 0,5 \times 10^9/l$  ( $< 500/mm^3$ ) und wurde durch den Prüfarzt bestimmt.

Abkürzungen: ANC: absolute Neutrophilenzahl; BMT: Knochenmarktransplantation; eGFR-MDRD: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter Verwendung der Änderung der Diät in der Nierenerkrankung; ISA: Isavuconazol; mITT: modifizierte Intent-to-Treat; VRC: Voriconazol

Tabelle 4: Weitere Charakterisierung der analysierten Studienpopulationen in der Studie SECURE

<b>Studie SECURE</b>	<b>ISA n (%)</b>	<b>VRC n (%)</b>
<b>ITT</b>	<b>258 (100,0)</b>	<b>258 (100,0)</b>
Nachgewiesene IFD	29 (11,2)	36 (14,0)
Wahrscheinliche IFD	114 (44,2)	93 (36,0)
Mögliche IFD	88 (34,1)	108 (41,9)
Keine IFD	27 (10,5)	21 (8,1)
<b>mITT</b>	<b>143 (100,0)</b>	<b>129 (100,0)</b>
Ausschließlich Aspergillus	49 (34,3)	39 (30,2)
Aspergillus plus andere Schimmelpilze	3 (2,1)	1 (0,8)
Ausschließlich Non-Aspergillus	5 (3,5)	6 (4,7)
Schimmelpilze nicht anders spezifiziert	14 (9,8)	15 (11,6)
Kein Erreger identifiziert <sup>1)</sup>	72 (50,3)	68 (52,7)
<b>myITT</b>	<b>123 (100,0)</b>	<b>108 (100,0)</b>
Wahrscheinliche Aspergillose (ausschließlich durch GM-Bestimmung)	71 (57,7)	68 (63,0)
Nachgewiesene oder wahrscheinliche Aspergillose durch Kultur oder Histologie	52 (42,3)	40 (37,0)

<sup>1)</sup> Die Zuordnung in die Kategorie „wahrscheinlich“ basierte auf einer GM-Bestimmung, mit der Ausnahme von einem Isavuconazol-Patienten, bei welchem die Zuordnung auf der Erreger-Kultur einer nichtsterilen Probe sowie klinischen und radiologischen Faktoren basierte.

Abkürzungen: GM: Galactomannan; ISA: Isavuconazol; VRC: Voriconazol

Sowohl in der ITT- als auch in der mITT- und myITT-Population waren die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der demografischen Merkmale und der Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn im Wesentlichen gut vergleichbar und ausbalanciert (siehe Tabelle 3).

Von den 516 randomisierten Patienten waren 78,1 % kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten der ITT-Population betrug 54 Jahre, wobei nur ein geringer Anteil der eingeschlossenen Patienten älter als 75 Jahre war (3,3 %). Es gab weniger männliche Patienten im Isavuconazol-Arm als im Voriconazol-Arm (56,2 vs. 63,2 %). In beiden Studienarmen gab es jedoch insgesamt einen höheren Anteil an männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten (59,7 vs. 40,3 %). Die Stratifizierungsfaktoren waren über die zwei Behandlungsgruppen in der ITT-Population ausgeglichen. Die am häufigsten berichteten primären Grunderkrankungen waren Akute myeloische Leukämie (43,6 %), Akute lymphatische Leukämie (10,5 %), Non-Hodgkin-Lymphom (5,0 %), Chronische lymphatische Leukämie (4,5 %) und Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (3,7 %),

In der mITT-Population betrug das mediane Alter der Patienten im Isavuconazol-Arm 52 Jahre und im Voriconazol-Arm 54 Jahre. Der Anteil der Patienten, die jünger oder gleich 65 Jahre waren, betrug im Isavuconazol-Arm 76,2 % und im Voriconazol-Arm 82,9 %. Der Anteil von Patienten, die älter als 75 Jahre waren, betrug insgesamt 2,2 %. Es gab weniger männliche Patienten im Isavuconazol-Arm als im Voriconazol-Arm (56,6 vs. 65,1 %) und im Vergleich mehr Frauen im Isavuconazol-Arm als im Voriconazol-Arm (43,4 vs. 34,9 %). In beiden Behandlungsarmen war ein Großteil der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung (80,4 vs. 71,9 %). Insgesamt gab es deutlich weniger asiatische Patienten im Isavuconazol-

Arm als im Voriconazol-Arm (18,9 vs. 27,3 %). Die Stratifizierungsfaktoren waren über die zwei Behandlungsgruppen in der mITT-Population ausgeglichen.

In der myITT-Population betrug das mediane Alter der Patienten im Isavuconazol-Arm 53 Jahre und im Voriconazol-Arm 54 Jahre. Der Anteil der Patienten, die jünger oder gleich 65 Jahre waren, betrug im Isavuconazol-Arm 78,9 % und im Voriconazol-Arm 83,3 %. Der Anteil von Patienten älter als 75 Jahre betrug im Isavuconazol-Arm 2,4 % und im Voriconazol-Arm 0,9 %. Es gab weniger männliche Patienten im Isavuconazol-Arm als im Voriconazol-Arm (56,1 vs. 65,7 %) und im Vergleich mehr Frauen im Isavuconazol-Arm als im Voriconazol-Arm (43,9 vs. 34,3 %). In beiden Behandlungsarmen war ein Großteil der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung (81,3 vs. 69,4 %). Insgesamt gab es deutlich weniger asiatische Patienten im Isavuconazol-Arm als im Voriconazol-Arm (17,9 vs. 29,6 %). Die Stratifizierungsfaktoren waren über die zwei Behandlungsgruppen in der mITT-Population ausgeglichen.

## 2.4.2 Studie VITAL

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie VITAL

Charakteristikum	Beschreibung								
<b>Design</b>	<p>Multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase III.</p> <p><u>Zusammenfassung der Behandlung und Follow-up-Zeitraum:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prä-Studien-Aktivitäten</th> <th>ISA-Aufsättigungs-dosis</th> <th>ISA-Erhaltungs-dosis</th> <th>Post-Treatment-Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening Tag -5 bis -1</td> <td>Studientage 1 und 2</td> <td>Studientage 3 bis Ende der Therapie (max. 180 Tage)</td> <td>EOT + 4 Wochen ± 7 Tage</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Besonderheiten:</u> Die Therapiedauer ist auf 180 Tage begrenzt und liegt im Ermessen des behandelnden Prüfarztes, unter Berücksichtigung der klinischen Diagnose / Ätiologie / anatomischen Lage der IFD, der Schwere der IFD, der den Patienten zugrunde liegenden Erkrankung und deren klinisches Ansprechen.</p>	Prä-Studien-Aktivitäten	ISA-Aufsättigungs-dosis	ISA-Erhaltungs-dosis	Post-Treatment-Follow-up	Screening Tag -5 bis -1	Studientage 1 und 2	Studientage 3 bis Ende der Therapie (max. 180 Tage)	EOT + 4 Wochen ± 7 Tage
Prä-Studien-Aktivitäten	ISA-Aufsättigungs-dosis	ISA-Erhaltungs-dosis	Post-Treatment-Follow-up						
Screening Tag -5 bis -1	Studientage 1 und 2	Studientage 3 bis Ende der Therapie (max. 180 Tage)	EOT + 4 Wochen ± 7 Tage						
<b>Population</b>	<p>Erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung verursacht durch Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entweder Patient und/oder bevollmächtigter Vertreter (falls zutreffend) wurde vollständig informiert und gab die freiwillige schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>• [...].</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 Einwilligungserklärung.</li> <li>• Weibliche Patienten, nicht stillend und ohne Risiko für eine Schwangerschaft.</li> </ul> <p>Patienten folgender Subgruppen (u. a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose, die zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) hatten, die als berechnete Kreatinin-Clearance <math>&lt;50</math> ml/min definiert war.</li> </ul>								

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit (entsprechend EORTC/MSG-Definition) nachgewiesener oder Kultur-positiver wahrscheinlicher IFD, die durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze verursacht wurde mit und ohne Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialyse), die einer Primärtherapie zum Zeitpunkt der Einschreibung bedurften.</li> <li>• Patienten, die eine nachgewiesene oder wahrscheinliche Zygomycose mit und ohne Nierenfunktionsstörung hatten und für die eine Primärtherapie erforderlich war. Zygomycose wurde durch Erregerkultur oder Histologie/Zytologie dokumentiert.</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen, die schwanger oder stillend waren.</li> <li>• Bekannte Vorgeschichte von Allergien, Hypersensitivität oder jegliche schwerwiegende Reaktion auf die Azol-Klasse von Antimykotika oder jeder Komponente der Studienmedikation.</li> <li>• Patienten mit einem hohen Risiko für eine QT-Verlängerung.</li> <li>• Patienten mit entweder chronischer invasiver Aspergillose, Aspergillom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose.</li> <li>• Patienten mit einer gleichzeitigen Erkrankung, die nach Ansicht der Ärzte ein unannehmbares zusätzliches Risiko für den Patienten im Fall der Studienteilnahme darstellt.</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" data-bbox="414 1034 869 1131"> <thead> <tr> <th data-bbox="414 1034 638 1070">Isavuconazol<sup>1)</sup></th> <th data-bbox="644 1034 869 1070">Kontrolle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="414 1079 638 1131">N=258</td> <td data-bbox="644 1079 869 1131">Einarmige Studie, kein Kontrollarm</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Formulierung: oral oder intravenös</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständniserklärung erteilt: N=149 Patienten</li> <li>• Gemäß den Angaben des pU wurden von den gescreenten Patienten (N=149) insgesamt drei Patienten nicht in die ITT-Population eingeschlossen. Alle drei Patienten brachen die Studie ab. Einer dieser drei Patienten verstarb an Herzstillstand.</li> </ul> <p><u>Studienpopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT-Population: alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=146).</li> <li>• mITT-Population: alle ITT-Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD (N=140), beurteilt durch das DRC <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mITT-Mucorales: alle Patienten, die gemäß des DCR als <i>Mucorales</i> klassifiziert wurden (N=37)</li> <li>○ mITT-Aspergillus: alle Patienten, die gemäß des DCR als <i>Aspergillus</i> klassifiziert wurden (N=24)</li> <li>○ mITT-Andere Fadenpilze (nicht <i>Aspergillus</i> oder Mucorales) (N=17)</li> <li>○ mITT-Schimmelpilze, nicht anders spezifiziert (N=7)</li> <li>○ mITT-dimorphe Pilze (N=29)</li> <li>○ mITT-<i>Non-Candida</i> Hefe (N=11)</li> <li>○ mITT-Gemischte Infektionen (N=15)</li> </ul> </li> <li>• Safety-Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=146)</li> <li>• PKA-Set: alle ITT-Patienten mit mindestens einer Isavuconazol-Plasmakonzentration (N=138)</li> </ul>	Isavuconazol <sup>1)</sup>	Kontrolle	N=258	Einarmige Studie, kein Kontrollarm
Isavuconazol <sup>1)</sup>	Kontrolle				
N=258	Einarmige Studie, kein Kontrollarm				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u> 72 Monate (6 Jahre)  Einschluss erster Patient: 22/04/2008  Einschluss letzter Patient: 03/01/2014</p>				

Charakteristikum	Beschreibung																											
	<p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 34 klinischen Zentren in 5 Regionen durchgeführt: USA, Europa, Südamerika, Asien und Naher Osten</p>																											
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p>Gemäß Studienprotokoll (6. Amendement vom 06.02.2013)</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Gesamtergebnis der Behandlung (klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen) nach Subgruppen (Art des Erregers) an Tag 42, beurteilt durch das DRC</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtergebnis <b>nach Subgruppen</b> an Tag 42, beurteilt durch den Prüfarzt</li> <li>• Gesamtergebnis nach Subgruppen an Tag 84 und EOT, beurteilt durch den Prüfarzt und das DRC</li> <li>• Klinisches Ansprechen nach Subgruppen an Tag 42, Tag 84, EOT u. Follow-up</li> <li>• Mykologisches Ansprechen nach Subgruppen an Tag 42, Tag 84, EOT und Follow-up</li> <li>• Überlebensrate nach Subgruppen an Tag 42, Tag 84, Tag 120 und Tag 180</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> (Pharmakokinetische Variablen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentrations-Zeit-Profile der Studienmedikation und Metabolit(en) zusammenfassen, wenn es bei Patienten aus der pharmakokinetischen Teilstudie gerechtfertigt war.</li> <li>• Pharmakokinetische Tiefpunkt-Werte der Studienmedikation und dessen Metabolit(e) sofern gerechtfertigt.</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse (UE)</li> <li>• Änderungen der Laboruntersuchungen (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert [Baseline]</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)</li> </ul> <p><u>Post-hoc für die Publikation Maertens et al. (2015) ausgewertet:</u> Nicht zutreffend</p>																											
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Gemäß SAP wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für UE für die folgenden Variablen geplant:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Primärer EP</th> <th>UE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eingeschränkte Nierenfunktion (ja/nein)</td> <td>X<sup>3)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Therapiestatus (Primärtherapie, Refraktär, Intolerant)</td> <td>X<sup>3)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alterskategorie 1<sup>1)</sup></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Alterskategorie 2<sup>2)</sup></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (weiblich, männlich)</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ethnie (genetisch) (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Geografische Region</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Eingeschränkte Nierenfunktion (Baseline)</td> <td></td> <td>X<sup>3)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Alterskategorie 1: (≤ 45 / &gt; 45 bis ≤ 65 / &gt; 65)  <sup>2)</sup> Alterskategorie 2: (≤ 65 / &gt; 65 bis ≤ 75 / &gt; 75)  <sup>3)</sup> Im Dossier, nicht aber im SAP aufgeführt</p>	Subgruppen	Primärer EP	UE	Eingeschränkte Nierenfunktion (ja/nein)	X <sup>3)</sup>		Therapiestatus (Primärtherapie, Refraktär, Intolerant)	X <sup>3)</sup>		Alterskategorie 1 <sup>1)</sup>		X	Alterskategorie 2 <sup>2)</sup>		X	Geschlecht (weiblich, männlich)		X	Ethnie (genetisch) (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)		X	Geografische Region		X	Eingeschränkte Nierenfunktion (Baseline)		X <sup>3)</sup>
Subgruppen	Primärer EP	UE																										
Eingeschränkte Nierenfunktion (ja/nein)	X <sup>3)</sup>																											
Therapiestatus (Primärtherapie, Refraktär, Intolerant)	X <sup>3)</sup>																											
Alterskategorie 1 <sup>1)</sup>		X																										
Alterskategorie 2 <sup>2)</sup>		X																										
Geschlecht (weiblich, männlich)		X																										
Ethnie (genetisch) (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)		X																										
Geografische Region		X																										
Eingeschränkte Nierenfunktion (Baseline)		X <sup>3)</sup>																										

Abkürzungen: DRC: Data Review Committee; EOT: end of treatment; IFD: Invasive Pilzkrankung; ISA: Isavuconazol; i.v.: intravenös; mITT: modifizierte Intention-to-treat; VRC: Voriconazol

Bei der Studie VITAL handelt es sich um eine einarmige Studie der Phase III, mit der Studienmedikation Isavuconazol. Der Therapiebeginn war laut Studienprotokoll sowohl mit oralem als auch mit intravenösem Isavuconazol erlaubt. In den ersten 48 Stunden wurde die Anfangsdosis von 200 mg alle 8 Stunden und ab Tag 3 der Studie die Erhaltungsdosis von 200 mg einmal täglich verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 84 Tage (12 Wochen) bzw. bis zum individuellen Behandlungsende. Als primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen der Behandlung nach Beurteilung des unabhängigen Data Review Committee (DRC) an Tag 42 definiert. Die Studienpopulation der Studie VITAL wurde nach Erregerspezies aufgeteilt. Die Diagnosesicherheit wurde durch das DRC beurteilt. Die mITT-Mucorales-Population (N=37) umfasst Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung, verursacht durch Mucorales-Pilze entsprechend dem AWG Mukormykose. Die mITT-Aspergillus-Population (N=24) umfasst Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose, unterteilt nach Patienten mit (N=20) und ohne (N=4) eingeschränkter Nierenfunktion.

Als Referenz für die Wirksamkeit von Isavuconazol wurde die Sterblichkeitsrate der Studie VITAL mit der in der Literatur berichteten Sterblichkeitsrate von unbehandelten Patienten (Behandlung mittels chirurgischer Resektion war erlaubt) verglichen. Hierfür wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, anhand dessen vier Publikationen identifiziert wurden.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie VITAL

Isavuconazol		Kontrolle
Intervention: 200 mg Isavuconazol Formulierung und Anwendung:		Einarmige Studie, kein Kontrollarm
<b>Intravenöses Isavuconazol</b>		
0-48 Stunden	Drei i.v.-Infusionen jeweils 200 mg etwa alle 8 Stunden [± 2h]	
Tag 3 bis Behandlungsende (EOT)	Erhaltungsdosis von 200 mg i.v. alle 24 Stunden [± 2h]	
<b>Orales Isavuconazol</b>		
0-48 Stunden	2 x 100 mg Kapseln etwa alle 8 Stunden [± 2h]	
Tag 3 bis Behandlungsende (EOT)	Erhaltungsdosis von 2 x 100 mg Kapseln alle 24 Stunden [± 2h]	
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> (bei der Einschreibung und während der Behandlung mit Azolen einschließlich Isavuconazol) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampin / Rifampicin</li> <li>• Rifabutin</li> <li>• Mutterkornalkaloide</li> <li>• Terfenadin</li> <li>• Astemizol</li> <li>• Cisaprid</li> <li>• Pimozid</li> <li>• Chinidin</li> <li>• Langwirkende Barbiturate (Phenobarbital, Mephobarbital)</li> </ul>		

- Ketoconazol
- Carbamazepin
- Valproinsäure
- Johanniskraut
- Neostigmin

Erlaubte Begleitmedikation, die mit Vorsicht angewendet werden durften

- Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam, Alprazolam)
- Tacrolimus
- Sirolimus
- HIV-Protease-Inhibitoren (Ritonavir, Indinavir, Amprenavir, Saquinavir, Nelfinavir)
- Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Efavirenz, Delavirdin)
- Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktase-Inhibitoren (Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin)
- Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Felodipin, Nisoldipin)
- Sulfonylharnstoff (Glizide, Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid)
- Phenytoin
- Omeprazol
- Methadon
- Clarithromycin
- Ketoconazol
- Prednisolon
- Digoxin
- Alfentanil
- Sufentanil
- Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Norenthidron
- Vinca-Alkaloide

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie VITAL zu Baseline

Studienpopulation Merkmal	ITT-Population		mITT- Mucorales- Population (N=37)	mITT- Aspergillus- Population (N=24)
	RI (N=59)	NRI (N=87)		
<i>Alter (Jahre)<sup>1)</sup></i> Median (min-max)	57,0 (19-92)	50,0 (18-79)	50,0 (22-79)	60,5 (18-92)
<i>Altersklassen, n (%)</i>				
≤ 45 Jahre	20 (33,9)	38 (43,7)	13 (35,1)	7 (29,2)
> 45 - ≤ 65 Jahre	23 (39,0)	36 (41,4)	19 (51,4)	9 (37,5)
> 65 - ≤ 75 Jahre	10 (16,9)	9 (10,3)	2 (5,4)	6 (25,0)
> 75 Jahre	6 (10,2)	4 (4,6)	3 (8,1)	2 (8,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	38 (64,4)	62 (71,3)	30 (81,1)	15 (62,5)
weiblich	21 (35,6)	25 (28,7)	7 (18,9)	9 (37,5)
<i>Ethnizität (genetisch), n (%)</i>				
Kaukasisch/weiß	48 (81,4)	60 (69,0)	25 (67,6)	21 (87,5)
Afroamerikanisch/schwarz	3 (5,1)	7 (8,0)	4 (10,8)	0
Asiatisch	8 (13,6)	16 (18,4)	8 (21,6)	3 (12,5)
Andere	0	4 (4,6)	0	0

Studienpopulation Merkmal	ITT-Population		mITT- Mucorales- Population (N=37)	mITT- Aspergillus- Population (N=24)
	RI (N=59)	NRI (N=87)		
<i>Ethnizität, n (%)</i>				
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	2 (3,4)	20 (23,0)	1 (2,7)	1 (4,2)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	57 (96,6)	67 (77,0)	36 (97,3)	23 (95,8)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>				
Median (min-max)	24,92 (15,9-45,3)	22,21 (14,5- 46,0)	24,7 (15,5-34,7)	23,3 (16,5-34,3)
<i>Geografische Region, n (%)</i>				
Nordamerika	30 (50,8)	26 (29,9)	16 (43,2)	12 (50,0)
Westeuropa	7 (11,9)	10 (11,5)	5 (13,5)	4 (16,7)
Andere Regionen <sup>2)</sup>	22 (37,3)	51 (58,6)	16 (43,2)	8 (33,3)
<i>Therapiestatus<sup>3)</sup>, n (%)</i>				
Primärtherapie	33 (57,9)	60 (69,8)	21 (56,8)	16 (66,7)
Refraktär	17 (29,8)	21 (24,4)	11 (29,7)	7 (29,2)
Intolerant	7 (12,3)	5 (5,8)	5 (13,5)	1 (4,2)
Fehlend	2	1	0	0
<i>Hämatologische Malignität, n (%)</i>	31 (52,5)	32 (36,8)	22 (59,5)	14 (58,3)
<i>Allogene BMT/HSCT, n (%)</i>	16 (27,1)	10 (11,5)	13 (35,1)	9 (37,5)
<i>Unkontrollierte Malignität, n (%)</i>	18 (30,5)	28 (32,2)	18 (48,6)	7 (29,2)
<i>Neutropenie, n (%)</i>	14 (26,9)	24 (46,2)	10 (27,0)	8 (33,3)
<i>Verwendung von Kortikosteroiden, n (%)</i>	20 (33,9)	15 (17,2)	10 (27,0)	13 (45,8)
<i>Verwendung von T-Zell-Immunsuppressiva, n (%) I</i>	32 (60,4)	29 (51,8)	18 (48,6)	18 (75,0)
<i>eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), n (%)</i>				
< 60	59 (100,0)	0	11 (29,7)	20 (83,3)
≥ 60	0	86 (100,0)	26 (70,3)	4 (16,7)
Fehlend	0	1	0	0

<sup>1)</sup> Das Alter wurde zum Zeitpunkt der Einwilligung berechnet.

<sup>2)</sup> Andere Regionen inklusive Russland, Mexiko, Brasilien, Thailand, Südkorea, Indien, Libanon und Israel.

<sup>3)</sup> Beurteilung des Therapie-Status gemäß DCR.

Abkürzungen: BMT: Knochenmarktransplantation; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HSCT: hämatopoetische Stammzellentransplantation; MDRD: Änderung der Diät in der Nierenerkrankung; NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkte Nierenfunktion

Das mediane Alter der Patienten der ITT-Population betrug 57 Jahre bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und 50 Jahre ohne eingeschränkte Nierenfunktion. Insgesamt waren 68,5 % der Patienten männlich und 74,0 % kaukasischer Abstammung. Ungefähr 65 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielt eine Primärtherapie. Von den eingeschlossenen Patienten waren 38,4 % Nordamerikaner, 11,6 % Westeuropäer. Die meisten Patienten (4,6 %) wurden der Kategorie „Andere Regionen“, darunter fielen die Länder Russland, Mexiko, Brasilien, Thailand, Südkorea, Indien, Libanon und Israel, zugeordnet. Insgesamt hatten 56,0 % der Patienten bereits T-Zell-Immunsuppressiva erhalten,

43,2 % litten an malignen hämatologischen Erkrankungen, 31,5 % wiesen eine unkontrollierte Malignität auf, 24,0 % nahmen Kortikosteroide ein und 17,8 % hatten bereits eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten (s. Tabelle 7). Die am häufigsten berichteten primären Grunderkrankungen waren Akute myeloische Leukämie (19,9 %), Chronische lymphatische Leukämie (6,2 %), Diabetes mellitus (6,2 %), und Akute lymphatische Leukämie (5,5 %).

Das mediane Alter der Patienten der mITT-Mucorales-Population betrug 50 Jahre. Insgesamt waren 81,1 % der Patienten männlich und 67,6 % kaukasischer Abstammung. 59,9 % der Patienten wiesen eine hämatologische Malignität auf, 35,1 % hatten eine allogene Knochenmarktransplantation und 27,0 % wiesen eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl  $<0,5 \times 10^9/l$  oder  $<500/mm^3$ ) auf.

Das mediane Alter der Patienten der mITT-Aspergillus-Population betrug 60 Jahre. Ein Großteil der Patienten (62,5 %) war männlich und kaukasischer Abstammung (87,5 %). 58,3 % der Patienten wiesen eine hämatologische Malignität auf, 37,5 % hatten eine allogene Knochenmarktransplantation und 33,3 % wiesen eine Neutropenie auf (absolute Neutrophilenzahl  $<0,5 \times 10^9/l$  oder  $<500/mm^3$ ).

### 2.4.3 Kriterien der Diagnosesicherheit in den Studien SECURE und VITAL

Für die Diagnose der invasiven Pilzerkrankung wurden die Revised Definitions of Invasive Fungal Disease gemäß der European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group (EORTC/MSG) [14] als Richtwert verwendet. Die Kriterien für die Diagnosesicherheit in den Studien SECURE und VITAL sind in der folgenden Tabelle ausführlich beschrieben.

*Tabelle 8: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzerkrankung bei Patienten der Studien SECURE und VITAL*

Diagnose der invasiven Pilzerkrankung <sup>1)</sup>	Definition
<b>Nachgewiesen</b> <sup>2)</sup>	Zytopathologische, histopathologische oder Nasspräparat-Untersuchung des Biopsie- oder Punktionsmaterials oder Nachweis der Erreger-Kultur aus steriler Probe (Transbronchial-, Lungen- oder Hirnbiopsie) oder Nachweis des Erregers aus der Blutkultur (gilt nicht für immunsupprimierte Patienten)
<b>Wahrscheinlich</b>	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor und mindestens einem klinischen Anzeichen und mindestens einem mykologischen Kriterium. <u>Wirtsfaktoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie (ANC <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> [<math>&lt;500/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> </ul>

Diagnose der invasiven Pilzkrankung <sup>1)</sup>	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeborene Immunschwäche</li> </ul> <u>Klinische Anzeichen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankung der unteren Atemwege</li> <li>• Sino-nasale Infektion</li> <li>• Infektion des zentralen Nervensystems</li> </ul> <u>Mykologische Kriterien:</u> <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>3)</sup></b>	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor <u>und</u> mindestens einem klinischen Anzeichen (siehe oben)

<sup>1)</sup> Kriterien für die Beurteilung der nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzkrankung, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/klinischen Merkmale, entsprechen den Kriterien der EORTC/MSG aus 2008 [14].

<sup>2)</sup> Vorhandensein von Wirtsfaktoren oder klinischen Anzeichen ist bei den Patienten, die die obengenannten Kriterien der nachgewiesenen invasiven Pilzkrankung erfüllen, für die Diagnosestellung nicht erforderlich.

<sup>3)</sup> Patienten mit einer *möglichen* invasiven Pilzinfektion wurden zwar in die Studien eingeschlossen, es musste jedoch innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation ein mykologischer Nachweis (siehe oben) und ein bestätigendes CT, HRCT oder ein MRI-Scan vorliegen.

## 2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestufte Endpunkte berücksichtigt:

*Tabelle 9: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in den Studien SECURE und VITAL*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtmortalität (All-cause mortality) bis Tag 42 <sup>1)</sup> bis Tag 84	Mortalität	•	•
Gesamtansprechen <sup>2,3)</sup>	Morbidität	○	○
Klinisches Ansprechen bis Tag 42		•	•
Lebensqualität	Lebensqualität	–	–
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit	•	•
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		•	•
UE des mittleren oder schweren Schweregrades		•	•
UE, die in kausalem Zusammenhang mit der		•	•

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Studienmedikation stehen			
UE, die zum Studienabbruch führten		•	•
UE von besonderem Interesse		•	•

• bewertungsrelevant; ○ nicht bewertungsrelevant; – nicht erhoben

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt der Studie SECURE: Gesamt mortalität bis Tag 42.

<sup>2)</sup> Kombiniertes Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten: klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen.

<sup>3)</sup> Primärer Endpunkt der Studie VITAL: Gesamtergebnis der Behandlung (klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen) nach Subgruppen (Art des Erregers) an Tag 42 beurteilt durch DRG.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung stimmt mit der Auswahl des pU und der im Dossier (Modul 4) dargestellten Endpunkte überein. Der Endpunkt Gesamtansprechen, bei dem es sich um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen handelt, wird für die vorliegende Nutzenbewertung nur in Teilen herangezogen. Da es sich bei den Einzelkomponenten radiologisches Ansprechen und mykologisches Ansprechen um nicht validierte Surrogatendpunkte handelt, werden die Einzelkomponenten nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt. Diese Beurteilung stimmt mit der Einschätzung des pU in Modul 4 überein: „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“. Die Einzelkomponente klinisches Ansprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft.

## 2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

### Studie SECURE

Bei der Studie SECURE handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen Isavuconazol und Voriconazol erfolgte durch ein interaktives Voice-Response-System bzw. Web-Response-System (IxRS) im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung war für drei Ausprägungen stratifiziert. Die Studienmedikationen waren äußerlich nicht voneinander unterscheidbar.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial der Studie SECURE auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
SECURE	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SECURE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Morbidität</b>					
Klinisches Ansprechen	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>1)</sup>	Hoch
<b>Lebensqualität</b>					
Keine Daten	-	-	-	-	-
<b>Sicherheit</b>					
UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SUE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UE des mittleren oder schweren Schweregrades	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UE, die zum Studienabbruch führten	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UE von besonderem Interesse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Datenschnitt bis Tag 42: N=38 Patienten (Isavuconazol: N=14 Patienten; Voriconazol: N=24 Patienten) wurden der Kategorie „Not Applicable“ zugeordnet. Die Definition „Not Applicable“ umfasst Patienten ohne Anzeichen und Symptome zum Zeitpunkt des Screening, sodass unklar ist, wie diese Patienten gemäß den Einschlusskriterien randomisiert wurden.

## Studie VITAL

Da es sich bei der Studie VITAL um eine nicht randomisierte, einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 12 bis 15.

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunkt	Gesamtmortalität																																							
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> <i>Studie SECURE</i> Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der UE 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. Tag 84 aufgetreten sind. Patienten, deren Status an Tag 42 bzw. Tag 84 unbekannt war, flossen als verstorben in die Analyse ein. Darüber hinaus wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden die nicht verstorbenen Patienten am letzten Untersuchungstag zensiert. Die Analyse erfolgte primär für die ITT-Population. Ferner wurde die Analyse auch für die myITT-Population durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll: <i>Survival-Status wird an Tag 42, EOT und Tag 84 sowie während des Follow-up erhoben. Informationen über den Survival-Status werden bei allen Patienten erhoben, unabhängig davon, wann die Behandlung abgebrochen wurde.</i> <i>“If the patient has died, the date and cause of death along with the reporting of SAE details will be recorded in the eCRF.”</i> Schedule of Assessments:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period</th> <th>Screening</th> <th colspan="10">Study Treatment</th> <th>Follow-up</th> </tr> <tr> <th></th> <th>96 hours Pre-Randomization</th> <th>D1<sup>1)</sup></th> <th>D2<sup>1)</sup></th> <th>D3<sup>1)</sup></th> <th>D7<sup>1)</sup> (+1d)</th> <th>D14<sup>1)</sup> (±3d)</th> <th>D28<sup>1)</sup> (±7d)</th> <th>D42<sup>1)</sup> (±7d)</th> <th>D63<sup>1)</sup> (±7d)</th> <th>D84<sup>2,6)</sup> (±7d)</th> <th>EOT<sup>2,3,6)</sup> (±3d)</th> <th>Post-treatment Follow-up<sup>7)</sup> (4w after EOT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survival Status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X<sup>7)</sup></td> <td></td> <td>X<sup>7)</sup></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Patients continuing on study medication <sup>2)</sup> EOT, Day 42, Day 84 and Follow-up assessments are required for all patients. Patients with a successful overall outcome are required to return for all three visits. Patients withdrawn from study medication or with an unsuccessful overall outcome are required to return for the EOT visit but will not be asked to return for the Day 42 and Day 84 visits; however, survival status will be obtained at these time points <sup>3)</sup> If EOT occurs within 1 week of a scheduled visit, the visits and assessments can be combined; however, the</p>	Period	Screening	Study Treatment										Follow-up		96 hours Pre-Randomization	D1 <sup>1)</sup>	D2 <sup>1)</sup>	D3 <sup>1)</sup>	D7 <sup>1)</sup> (+1d)	D14 <sup>1)</sup> (±3d)	D28 <sup>1)</sup> (±7d)	D42 <sup>1)</sup> (±7d)	D63 <sup>1)</sup> (±7d)	D84 <sup>2,6)</sup> (±7d)	EOT <sup>2,3,6)</sup> (±3d)	Post-treatment Follow-up <sup>7)</sup> (4w after EOT)	Survival Status								X <sup>7)</sup>		X <sup>7)</sup>	X	X
Period	Screening	Study Treatment										Follow-up																												
	96 hours Pre-Randomization	D1 <sup>1)</sup>	D2 <sup>1)</sup>	D3 <sup>1)</sup>	D7 <sup>1)</sup> (+1d)	D14 <sup>1)</sup> (±3d)	D28 <sup>1)</sup> (±7d)	D42 <sup>1)</sup> (±7d)	D63 <sup>1)</sup> (±7d)	D84 <sup>2,6)</sup> (±7d)	EOT <sup>2,3,6)</sup> (±3d)	Post-treatment Follow-up <sup>7)</sup> (4w after EOT)																												
Survival Status								X <sup>7)</sup>		X <sup>7)</sup>	X	X																												

Endpunkt	Gesamtmortalität																																										
	<p>schedule of assessments for EOT must be applied  <sup>6)</sup> Maximum duration of treatment is 84 days  <sup>7)</sup> For all patients irrespective of when study medication administration was discontinued</p> <p><b>Studie VITAL</b></p> <p>Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der UE 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. Tag 84 aufgetreten sind.</p> <p>Patienten, deren Status an Tag 42 bzw. Tag 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> <p>Gemäß Studienprotokoll:  <i>Survival-Status wird an Tag 42, EOT und Tag 84 sowie während des Follow-up erhoben. Informationen über den Survival-Status wird bei allen Patienten erhoben, unabhängig davon, wann die Behandlung abgebrochen wurde.</i>  <i>“If the patient has died, the date and cause of death along with the reporting of SAE details will be recorded in the eCRF.”</i></p> <p>Schedule of Assessments:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period</th> <th>Screening</th> <th colspan="10">Study Treatment</th> <th colspan="2">Post-Treatment</th> </tr> <tr> <td></td> <td>D -5 to -1</td> <td>D1</td> <td>D2</td> <td>D3</td> <td>D7 (+1d)</td> <td>D14 (±3d)</td> <td>D28 (±7d)</td> <td>D42 (±7d)</td> <td>D84 (±7d)</td> <td>Every 4 wks until EOT<sup>16)</sup> ± 7d</td> <td>D180/ EOT<sup>1)</sup> ± 3d</td> <td>Follow-up 1: 4 wks after EOT ± 7d</td> <td>Follow-up 2<sup>9)</sup>: 8 wks after EOT ± 7d</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survival Status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X<sup>4)</sup></td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> EOT procedures to be performed in all patients, including patients who withdraw prematurely.  <sup>9)</sup> Only in patients with abnormalities observed at previous visit.  <sup>14)</sup> Required at EOT only.  <sup>16)</sup> Only required for subjects who are currently receiving study medication.</p> <p><b>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben</b></p> <p>Der pU stellt dar, dass die Mortalität ein patientenrelevanter Endpunkt ist, der in jeder klinischen Zulassungsstudie erhoben wird. Im vorliegenden AWG A „invasive Aspergillose“ sowie im vorliegenden AWG B „Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“, ist die Erhebung von Mortalität von zentraler Bedeutung, da beide Erkrankungen ohne gezielte Behandlung nahezu immer zum Tod führen. Das Hauptziel der Behandlung von invasiver Aspergillose und der Behandlung von Mukormykose ist die Heilung der Erkrankung und die damit verbundene Verlängerung des Überlebens.</p>	Period	Screening	Study Treatment										Post-Treatment			D -5 to -1	D1	D2	D3	D7 (+1d)	D14 (±3d)	D28 (±7d)	D42 (±7d)	D84 (±7d)	Every 4 wks until EOT <sup>16)</sup> ± 7d	D180/ EOT <sup>1)</sup> ± 3d	Follow-up 1: 4 wks after EOT ± 7d	Follow-up 2 <sup>9)</sup> : 8 wks after EOT ± 7d	Survival Status								X	X		X <sup>4)</sup>	X	
Period	Screening	Study Treatment										Post-Treatment																															
	D -5 to -1	D1	D2	D3	D7 (+1d)	D14 (±3d)	D28 (±7d)	D42 (±7d)	D84 (±7d)	Every 4 wks until EOT <sup>16)</sup> ± 7d	D180/ EOT <sup>1)</sup> ± 3d	Follow-up 1: 4 wks after EOT ± 7d	Follow-up 2 <sup>9)</sup> : 8 wks after EOT ± 7d																														
Survival Status								X	X		X <sup>4)</sup>	X																															
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u>  Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u>  Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).</p>																																										

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunkt	Klinisches Ansprechen
<b>Operationalisierung und Validierung:</b>	<p><u>Operationalisierung – SECURE und VITAL:</u>  Klinisches Ansprechen wurde an Tag 42, Tag 84 und zu EOT durch den Prüfarzt und das DRC bewertet und als Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreicht</p>

Endpunkt	Klinisches Ansprechen																																																																																																												
<b>Begründung seitens des pU</b>	<p>haben angegeben. Klinisches Ansprechen wurde als binärer Endpunkt operationalisiert, 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 [1,6] ODER</li> <li>• einige klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklingen.</li> </ul> <p>(Gemäß Studienprotokoll: „i.e. no resolution or worsening of any clinical symptoms and/or physical findings of IFD present at baseline and/or of those that appeared at a subsequent visit“)</p> <p>Der Endpunkt gilt als nicht erreicht, wenn klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklingen und/ oder sich verschlechtern. Patienten mit fehlenden Werten gingen in die Analyse als "Endpunkt nicht erreicht" ein. Patienten, die bei Einschluss keine klinischen Symptome oder physischen Befunde aufwiesen, wurden als "nicht zutreffend" bezeichnet und bei der Analyse nicht berücksichtigt. (Gemäß Studienprotokoll: „i.e. no clinical symptoms or physical findings of IFD present at baseline“)</p> <p>Studie SECURE: Gemäß Studienprotokoll <i>Schedule of Assessments</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period</th> <th>Screening</th> <th colspan="10">Study Treatment</th> <th>Follow-up</th> </tr> <tr> <td></td> <td>96 hours Pre-Randomization</td> <td>D1<sup>1)</sup></td> <td>D2<sup>1)</sup></td> <td>D3<sup>1)</sup></td> <td>D7<sup>1)</sup> (+1d)</td> <td>D14<sup>1)</sup> (±3d)</td> <td>D28<sup>1)</sup> (±7d)</td> <td>D42<sup>1)</sup> (±7d)</td> <td>D63<sup>1)</sup> (±7d)</td> <td>D84<sup>2,6)</sup> (±7d)</td> <td>EOT<sup>2,3,6)</sup> (±3d)</td> <td>Post-treatment Follow-up<sup>7)</sup> (4w after EOT)</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Investigator's assessment of overall response Status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Assessment of clinical symptoms and physical findings</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Patients continuing on study medication <sup>2)</sup> EOT, Day 42, Day 84 and Follow-up assessments are required for all patients. Patients with a successful overall outcome are required to return for all three visits. Patients withdrawn from study medication or with an unsuccessful overall outcome are required to return for the EOT visit but will not be asked to return for the Day 42 and Day 84 visits; however, survival status will be obtained at these time points <sup>3)</sup> If EOT occurs within 1 week of a scheduled visit, the visits and assessments can be combined; however, the schedule of assessments for EOT must be applied <sup>6)</sup> Maximum duration of treatment is 84 days <sup>7)</sup> For all patients irrespective of when study medication administration was discontinued</p> <p>Studie VITAL: Gemäß Studienprotokoll <i>Schedule of Assessments:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period</th> <th>Screening</th> <th colspan="10">Study Treatment</th> <th colspan="2">Post-Treatment</th> </tr> <tr> <td></td> <td>D -5 to -1</td> <td>D1</td> <td>D2</td> <td>D3</td> <td>D7 (+1d)</td> <td>D14 (±3d)</td> <td>D28 (±7d)</td> <td>D42 (±7d)</td> <td>D84 (±7d)</td> <td>Every 4 wks until EOT<sup>16)</sup> ± 7d</td> <td>D180/ EOT<sup>1)</sup> ± 3d</td> <td>Follow-up 1: 4 wks after EOT ± 7d</td> <td>Follow-up 2<sup>9)</sup>: 8 wks after EOT ± 7d</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Investigator's assessment of overall response Status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X<sup>4)</sup></td> <td>X<sup>4)</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Assessment of clinical symptoms and physical findings</td> <td></td> <td colspan="10" style="text-align: center;">← ongoing →</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> EOT procedures to be performed in all patients, including patients who withdraw prematurely. <sup>4)</sup> Efficacy assessments are not required at Day 42 or Day 84 for patients who have stopped treatment prior to Day 42 or 84 because of an unsuccessful outcome.</p>	Period	Screening	Study Treatment										Follow-up		96 hours Pre-Randomization	D1 <sup>1)</sup>	D2 <sup>1)</sup>	D3 <sup>1)</sup>	D7 <sup>1)</sup> (+1d)	D14 <sup>1)</sup> (±3d)	D28 <sup>1)</sup> (±7d)	D42 <sup>1)</sup> (±7d)	D63 <sup>1)</sup> (±7d)	D84 <sup>2,6)</sup> (±7d)	EOT <sup>2,3,6)</sup> (±3d)	Post-treatment Follow-up <sup>7)</sup> (4w after EOT)	Investigator's assessment of overall response Status								X		X	X		Assessment of clinical symptoms and physical findings	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	Period	Screening	Study Treatment										Post-Treatment			D -5 to -1	D1	D2	D3	D7 (+1d)	D14 (±3d)	D28 (±7d)	D42 (±7d)	D84 (±7d)	Every 4 wks until EOT <sup>16)</sup> ± 7d	D180/ EOT <sup>1)</sup> ± 3d	Follow-up 1: 4 wks after EOT ± 7d	Follow-up 2 <sup>9)</sup> : 8 wks after EOT ± 7d	Investigator's assessment of overall response Status								X <sup>4)</sup>	X <sup>4)</sup>		X			Assessment of clinical symptoms and physical findings		← ongoing →											
Period	Screening	Study Treatment										Follow-up																																																																																																	
	96 hours Pre-Randomization	D1 <sup>1)</sup>	D2 <sup>1)</sup>	D3 <sup>1)</sup>	D7 <sup>1)</sup> (+1d)	D14 <sup>1)</sup> (±3d)	D28 <sup>1)</sup> (±7d)	D42 <sup>1)</sup> (±7d)	D63 <sup>1)</sup> (±7d)	D84 <sup>2,6)</sup> (±7d)	EOT <sup>2,3,6)</sup> (±3d)	Post-treatment Follow-up <sup>7)</sup> (4w after EOT)																																																																																																	
Investigator's assessment of overall response Status								X		X	X																																																																																																		
Assessment of clinical symptoms and physical findings	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																	
Period	Screening	Study Treatment										Post-Treatment																																																																																																	
	D -5 to -1	D1	D2	D3	D7 (+1d)	D14 (±3d)	D28 (±7d)	D42 (±7d)	D84 (±7d)	Every 4 wks until EOT <sup>16)</sup> ± 7d	D180/ EOT <sup>1)</sup> ± 3d	Follow-up 1: 4 wks after EOT ± 7d	Follow-up 2 <sup>9)</sup> : 8 wks after EOT ± 7d																																																																																																
Investigator's assessment of overall response Status								X <sup>4)</sup>	X <sup>4)</sup>		X																																																																																																		
Assessment of clinical symptoms and physical findings		← ongoing →																																																																																																											

Endpunkt	Klinisches Ansprechen
	<p><sup>9)</sup> Only in patients with abnormalities observed at previous visit. <sup>16)</sup> Only required for subjects who are currently receiving study medication.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> In den Studien SECURE und VITAL 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.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nur in Teilen nachvollziehbar, sodass die Interpretation stark eingeschränkt ist.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die körperlichen Untersuchungen in den Studien SECURE und VITAL wurden anhand der Dokumente „Sample Case Report Form“ dargestellt und beinhalteten, neben der Einschätzung zur Gesamterscheinung, u. a. Untersuchungen der Haut, der Lymphknoten, der Lunge, des Abdomen, kardiovaskulärer Ereignisse, der Extremitäten und des mentalen Zustands [1,6]. Bei dem Endpunkt klinisches Ansprechen handelt es sich um eine dichotomisierte Einzelkomponente (ja/nein bzw. normal/unnormal)) aus dem kombinierten Endpunkt Gesamtansprechen, der zudem die Komponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen enthielt. Klinische und physische Symptome sind patientenrelevante Endpunkte, dennoch ist die Aussagekraft des binären Endpunktes stark reduziert. Zum einen ist die Wertung der Schwere der Symptomatik unklar, da die Schweregrade der einzelnen Symptome nicht in die Erhebung eingingen. Zum anderen hat der pU nicht dargelegt, in welcher Form eine Verbesserung diagnostiziert wurde. Zusätzlich wurde vom pU nicht hinreichend deutlich gemacht, ob die vorliegende Symptomatik durch die IFD oder durch die Grunderkrankung bedingt ist. Abschließend ist die Aussagekraft des Endpunktes klinisches Ansprechen nur sehr eingeschränkt zu interpretieren.</p>

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunkt	Lebensqualität
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Für die patientenrelevante Kategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass Daten zum Endpunkt Lebensqualität im Rahmen der Studien SECURE und VITAL nicht erhoben wurden.</p>

Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung – SECURE und VITAL:</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE):</i> Als UE 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 UE gezählt. Die nicht ausreichende Wirksamkeit der Studienmedikation oder kein klinisches Ansprechen zählen nicht zu den UE. UE wurden als Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis operationalisiert. Zusätzlich wurde die Inzidenz der UE aufgelistet nach Systemorganklassen dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE):</i> Als SUE werden unerwünschte Ereignisse gezählt, die zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führen,</li> <li>• lebensbedrohend sind,</li> <li>• zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung/ Handlungsunfähigkeit führen,</li> <li>• zu einer kongenitalen Abnormalität führen oder in einem Geburtsdefekt resultieren (gemäß Studienprotokoll: „If a subject becomes pregnant during treatment, this should be reported as if it were a SAE.“)</li> <li>• einer Krankenhauseinweisung bedürfen oder zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen.</li> </ul> <p><i>Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades:</i> 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: Handlungsunfähigkeit</li> </ul> <p><i>UE, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen:</i> Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation erfolgte für jedes UE und wurde vom Prüfarzt durchgeführt. Dabei galten folgende Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein kausaler Zusammenhang: Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und für welches der kausale Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich ist, weil andere Medikationen, Chemikalien oder die Grunderkrankung eine plausible Erklärung für sein Auftreten liefern.</li> <li>• Möglicher kausaler Zusammenhang: Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht, welches aber auch durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien erklärt werden kann.</li> <li>• Wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang: Klinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht und wahrscheinlich nicht durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien hervorgerufen wurde sowie ein klinisch plausibles Ansprechen auf die wiederholte Gabe der Studienmedikation bzw. dessen Absetzen zeigte.</li> </ul> <p>UE, dessen kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt nicht sicher ausgeschlossen werden konnten („möglich“, „wahrscheinlich“ oder „keine Angabe“), sind im vorliegenden Dossier dargestellt.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse:</i></p>

	<p>Als ein UE von besonderem Interesse ist ein UE definiert, welches in Bezugnahme auf den Wirkmechanismus ein besonderes Risiko darstellen könnte. In diesem Fall handelt es sich um mögliche Nebenwirkungen von Azol-Antimykotika.</p> <p>Folgende UE wurden a priori als von besonderem Interesse definiert (mehrere PT wurden zu Oberbegriffen zusammengefasst gemäß pU):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychiatrische Erkrankungen (abnorme Träume, Aggression, Agitation, veränderter Bewusstseinszustand, Angst, kognitive Störungen, Verwirrtheitszustand, Delirium, Depression, Orientierungslosigkeit, Dysarthrie, Dysphorie, Halluzination, visuelle Halluzination, Schlafstörungen, Lethargie, Stimmungsänderungen, Nervosität, Panikattacken, Paranoia, Schläfrigkeit, Stress)</li> <li>• Augentoxizität (veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung, unilaterale Blindheit, Katarakt, chorioretinale Störung, Farbenblindheit, erworbene Farbenblindheit, Doppeltsehen, Augenödem, Augenschmerz, Ophthalmoplegie, Optikusneuropathie, periorbitales Ödem, Presbyopie, ungleichförmige Pupillen, Skotom, verschwommenes Sehen, verminderter Sehschärfe, Sehbehinderung)</li> <li>• Torsade de Pointes (Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Elektrokardiogramm QT verlängert, Bewusstlosigkeit, plötzlicher Herztod, Synkope, ventrikuläre Tachykardie)</li> <li>• Reaktionen an Infusions/ Injektionsstelle (Infektionen NEC, Reaktionen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßinfektionen)</li> <li>• Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Kreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Schock, toxischer Hautausschlag)</li> <li>• Akute Pankreatitis</li> </ul> <p><i>UE, die zum Studienabbruch führten:</i> Anzahl der UE, die zum permanenten Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung von UE von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier folgende UE angegeben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

### Studie SECURE

#### Statistische Hypothesen und Tests

Ziel der Studie SECURE war es, die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol bei Patienten mit invasiven Pilzkrankungen (IFD) im Hinblick auf die Gesamtmortalität bis Tag 42 zu zeigen, unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 %. Die Null-Hypothese lautete:  $R(\text{ISA}) \geq R(\text{VRC}) + \delta$ . Die Alternativhypothese lautete:  $R(\text{ISA}) < R(\text{VRC}) + \delta$ , wobei R Gesamtmortalität bis Tag 42 und  $\delta$  die Nicht-Unterlegenheitsgrenze darstellt. Gemäß den Angaben des Studienprotokolls wurde die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 % auf der Grundlage klinischer/statistischer Beurteilung festgelegt und unter der Annahme, dass VRC eine Sterblichkeit von 20 % in der Zielpopulation hat. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig und mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (Typ-1-Fehler) durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Gemäß SAP wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtmortalität der Behandlung bis einschließlich Tag 42 in der ITT-Population mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH-) Methode analysiert. Ein Patient mit unbekanntem Lebensstatus bis Tag 42 wurde in der Berechnung als Todesfall betrachtet. Zusätzlich wurde eine Überlebenszeitanalyse bis Tag 84 nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden die nicht verstorbenen Patienten am letzten Untersuchungstag zensiert. Gemäß den Angaben des SAP erfolgte die Analyse für die ITT- sowie die myITT-Population. Stratifizierungsfaktoren waren geografische Region, allogene Knochenmarktransplantation und unkontrollierte Malignität. Die Analysen der sekundären Endpunkte erfolgten mit den gleichen Verfahren wie beim primären Endpunkt.

#### Studienpopulationen

Die ITT-Population (N=516) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die mITT-Population umfasst alle ITT-Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD beurteilt durch das DRC. Die myITT-Population (N=231) beinhaltet alle mITT-Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose beurteilt anhand des unabhängigen DCR, basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests. Des Weiteren gab es eine Per-Protocol-Population (n=347), die aus allen randomisierten Patienten, welche die tatsächlich geplante Behandlung erhielten, bestand und keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwies. Für den primären Endpunkt wurde zusätzlich die post-hoc analysierte ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasste, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben (N=527). Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population (N=516) untersucht, welche identisch zur ITT-Population war.

#### Fallzahlplanung

Gemäß SAP basierte die Fallzahlplanung auf dem primären Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42. Es wurden etwa 255 Patienten pro Behandlungsarm benötigt, um eine Power von 80 % zu erreichen und um zu belegen, dass die obere Grenze des 95%-KI einen Behandlungsunterschied von 10 % (Nicht-Unterlegenheitsgrenze) oder weniger betrug. Die Berechnung basierte auf einer einseitigen, einer Normalverteilung und einem Nicht-

Unterlegenheitstest bei einem 2,5%-Signifikanzniveau. Eine 20%ige Sterblichkeit wurde für beide Studienmedikationen in der primären Wirksamkeitsanalyse angenommen.

### Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die in Tabelle 1 genannten Subgruppen durchgeführt. P-Werte für Interaktionen wurden berechnet, wobei ein  $p < 0,2$  als ein Hinweis für eine Effektmodifikation und ein  $p < 0,05$  als ein Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts interpretiert wird. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung wurden nur dargestellt, sofern sich mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab.

## **Studie VITAL**

### Statistische Modelle und Tests

Bei der Studie VITAL handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Isavuconazol deskriptiv anhand der relativen Häufigkeiten und prozentualen Ereignisraten für die Endpunkte, dargestellt wurden.

### Fallzahlplanung

Gemäß SAP basierte die Fallzahlplanung auf keinen statistischen Hypothesen, sondern auf der erwarteten Patientenzahl, die für die Studie zur Verfügung stand. Die Studie wurde für etwa 150 Zentren weltweit geplant und in diesen durchgeführt. Etwa 100 Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD, verursacht durch Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze, welche den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, sollten in die Studie 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 gab.

### Studienpopulationen

Die folgenden Populationen wurden für die Analysen verwendet: Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten (N=146), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die mITT-Population umfasst alle ITT-Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IFD (N=140) beurteilt durch das DRC. Die mITT-Mucorales-Population umfasst alle Patienten, die gemäß des DCR als Mucorales klassifiziert wurden (N=37) und die mITT-Aspergillus-Population alle Patienten, die gemäß des DCR als Aspergillus klassifiziert wurden (N=24). Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population (N=146) untersucht, welche identisch zur ITT-Population ist.

### Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die in Tabelle 1 genannten Subgruppen durchgeführt. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen wurden nur dargestellt, sofern sich mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### Ergebnisse der Studie SECURE

#### Allgemeine Angaben

Tabelle 16: Allgemeine Angaben der Studie SECURE (ITT-Population)

Studie SECURE	ISA (N=258)	VRC (N=258)
<u>Absetzen der Behandlung bis Tag 42, n (%)</u>		
Behandlung abgeschlossen	118 (45,7)	120 (46,5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	140 (54,3)	138 (53,5)
Primäre Gründe für den Abbruch		
aufgrund von UE/aktuelle Erkrankung	31 (12,0)	53 (20,5)
Unzureichendes Ansprechen	39 (15,1)	23 (8,9)
Tod	17 (6,6)	21 (8,1)
Andere <sup>1)</sup>	65 (25,2)	50 (19,4)
<u>Mediane Behandlungsdauer, Tage (min-max)<sup>2)</sup></u>		
Insgesamt	45 (1-102)	45 (1-88)
Intravenöse Anwendung	5 (1-84)	5 (1-63)
Orale Anwendung <sup>3)</sup>	60 (0,5-99,5)	53 (1,0-85,5)

Quelle: CSR (SECURE-Studie), S. 72, Tab. 7; S. 91, Tab. 22

<sup>1)</sup> Andere beinhaltet nicht zurückgekehrt/Lost to Follow-up, Verletzung der Einschlusskriterien, andere Protokollabweichungen, Patient kooperiert nicht, verweigert die Behandlung, entzieht die Einwilligung sowie andere administrative Gründe.

<sup>2)</sup> Basierend auf der Safety-Population: Isavuconazol-Arm: n=257 Voriconazol-Arm: n=259.

<sup>3)</sup> Anzahl der Patienten im Isavuconazol-Arm: n=194; Anzahl der Patienten im Voriconazol-Arm: n=206.

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; VRC: Voriconazol

Von den insgesamt 516 randomisierten Patienten beendeten 238 Patienten (46,1 %) die Behandlung, während 278 Patienten (53,9 %) die Behandlung abgebrochen haben. In beiden Behandlungsarmen war die Anzahl der Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, vergleichbar. Die drei häufigsten Gründe für ein Absetzen der Behandlung waren das Auftreten von unerwünschten Ereignissen/aktuelle Erkrankungen, unzureichendes Ansprechen und Tod. Die mediane Gesamtdauer der Behandlung mit der Studienmedikation (i. v. und oral) war zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und betrug 45 Tage. Die mediane Dauer der intravenösen Anwendung betrug in beiden Behandlungsarmen 5 Tage. Unterschiede wurden in der medianen Dauer der oralen Anwendung beobachtet, die 60 Tage im Isavuconazol-Arm und 53 Tage Voriconazol-Arm betrug.

#### Studienpopulationen

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wählte der pU im Modul 4 die ITT- sowie die myITT-Population. Die Sicherheitsendpunkte wurden anhand der Safety- und der myITT-Population dargestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte anhand der ITT-, mITT- und myITT-Population gemäß der Empfehlung der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for

Registration of Pharmaceuticals for Human Use dargestellt. Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden zusätzlich die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt, in der Patienten ohne IFD ausgeschlossen wurden. Aus dieser geht hervor, welche Todesfälle tatsächlich auf eine IFD zurückzuführen sind. Ergänzend werden die Ergebnisse der PPS-Population dargestellt, da die Ergebnisse bei dem Nicht-Unterlegenheitsdesign konservativer sind. Zudem wurde die Post-hoc-ITT aus der Publikation von Maertens et al. (2015) [22] für den primären Endpunkt dargestellt. Diese Post-hoc-ITT umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Sicherheitsendpunkte basieren auf den Ergebnissen der Safety-Population.

## Mortalität

*Tabelle 17: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der Studie SECURE für die verschiedenen Studienpopulationen (ITT-, mITT-, myITT-Population)*

Studie SECURE	ISA		VRC		Behandlungs- unterschied <sup>1)</sup> [95%-KI]	Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität bis Tag 42</b>						
ITT <sup>2)</sup>	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	-1,0 [-7,759;5,683]	0,923 [0,649;1,313] 0,656
mITT	143	28 (19,6)	129	30 (23,3)	-2,6 [-12,184;6,916]	0,842 [0,533;1,329] 0,460
myITT	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	-2,7 [-12,893;7,542]	0,841 [0,505;1,402] 0,507
PPS	172	26 (15,1)	175	31 (17,7)	-2,6 [-10,283;5,079]	0,853 [0,530;1,375] 0,514
Post-hoc-ITT <sup>3)</sup>	263	53 (20,1)	264	57 (22,0)	-1,1 [-7,9; 5,7]	k.A.
<b>Gesamtmortalität bis Tag 84</b>						
ITT <sup>4)</sup>	258	75 (29,1)	258	80 (31,0)	-1,4 [-9,150;6,340]	0,938 [0,720;1,220] 0,631
mITT	143	43 (30,1)	129	48 (37,2)	-5,5 [-16,059;5,148]	0,808 [0,578;1,131] 0,214
myITT	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	-5,7 [-17,062;5,577]	0,788 [0,541;1,148] 0,214

Quelle: CSR (SECURE-Studie): S. 93 ff., Tab. 23, 24, 26, 29, 30 ; Tab.12.3.1.4.1.1; Tab. 12.3.1.8.1; Maertens et al. (2015) [22]. Patienten mit unbekanntem Lebensstatus wurden als Tod behandelt.

Definitionen der verschiedenen Studienpopulationen siehe Tab. 4

<sup>1)</sup> Behandlungsunterschied anhand Cochran-Mantel-Haenszel berechnet. Stratifiziert nach geografische Region, allogener BMT-Status und unkontrollierte Malignität.

<sup>2)</sup> Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und zwei Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor.

<sup>3)</sup> Gemäß Maertens et al. (2015): Streng definierte ITT-Population (alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) wurde nur für den primären Endpunkt ausgewertet.

<sup>4)</sup> Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und fünf Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor.

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; KI: Konfidenzintervall; VRC: Voriconazol

In beiden Behandlungsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität bis Tag 42. In allen Studienpopulationen liegt die obere Grenze des 95%-KI unter der vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 % (ITT-Population: Isavuconazol - Voriconazol: -1,0 % [-7,759;5,683]. Es konnte damit die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol hinsichtlich der Gesamtmortalität gezeigt werden. Sowohl die Ergebnisse der Gesamtmortalität bis Tag 84 als auch die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Maier unterstützen die primäre Analyse.

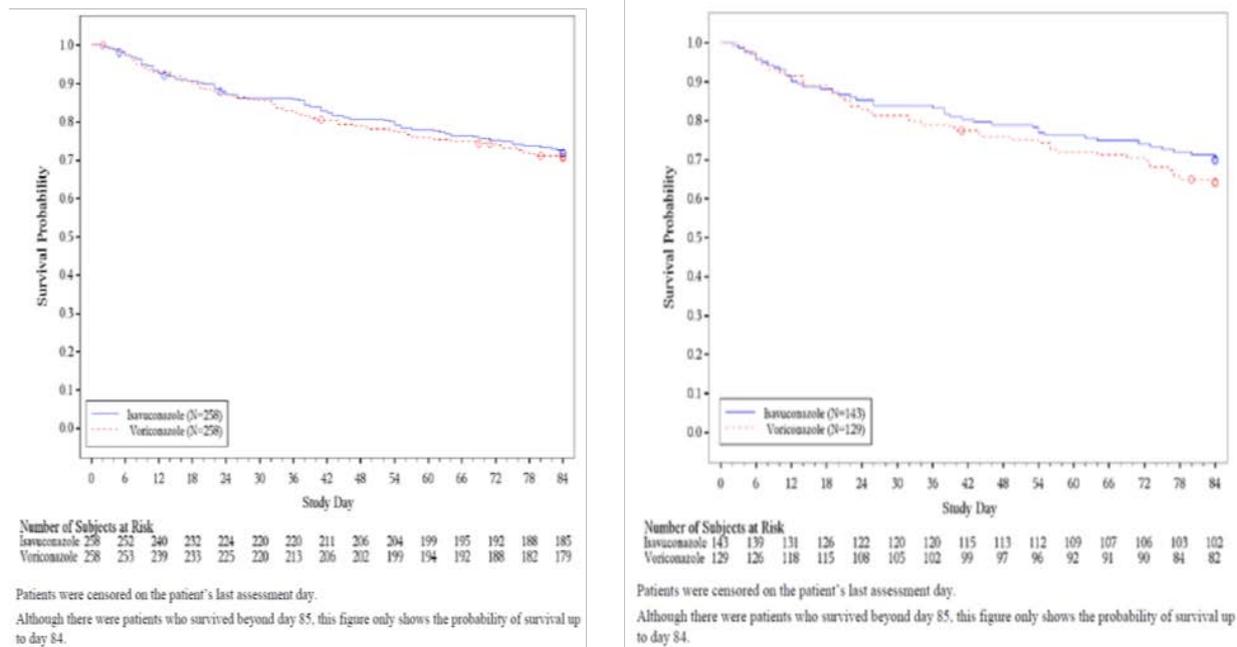


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bis Tag 84 (links: ITT-Population; rechts: mITT-Population)

Ein Großteil der berichteten Todesfälle in beiden Behandlungsarmen war mit vorliegender Evidenz für residuale oder laufende IFD sowohl bis Tag 42 (22 und 25 Todesfälle) und als auch bis Tag 84 (38 und 37 Todesfälle) assoziiert (siehe Tabelle 18).

Die Population „ITT-Patienten ohne IFD ausgeschlossen“ umfasst alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme derjenigen ohne vorliegende Evidenz für eine nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche IFD beurteilt durch das DRC.

**Tabelle 18: DRC-beurteilte Zuordnung von Todesfällen durch IFD (ITT-Patienten ohne IFD ausgeschlossen) in der Studie SECURE**

<b>Studie SECURE</b>	<b>ISA (N=231) n (%)</b>	<b>VRC (N=237) n (%)</b>
<b>Tag 42</b>		
Verstorbene Patienten	40 (17,3)	48 (20,3)
Aufgrund der fortschreitender IFD (Progression)	17 (7,4)	16 (6,8)
Evidenz für residuale oder laufende IFD	22 (9,5)	25 (10,5)
Keine Evidenz für residuale oder laufende IFD	1 (0,4)	2 (0,8)
Unbestimmte Ursachen	0	5 (2,1)
<b>Tag 84</b>		
Verstorbene Patienten	64 (27,7)	73 (30,8)
Aufgrund der fortschreitender IFD (Progression)	19 (8,2)	19 (8,0)
Evidenz für residuale oder laufende IFD	38 (16,5)	37 (15,6)
Keine Evidenz für residuale oder laufende IFD	2 (0,9)	5 (2,1)
Unbestimmte Ursachen	5 (2,2)	12 (5,1)

Quelle: CSR (SECURE Studie): Tab.12.3.4.1

Abkürzungen: DRC: Data Review Committee, IFD: invasive fungal disease; ISA: Isavuconazol; ITT: Intent-to-Treat; VRC: Voriconazol.

## Morbidität

**Tabelle 19: Ergebnisse zur Morbidität in der Studie SECURE für die verschiedenen Studienpopulationen (ITT-, mITT-, myITT-Population)**

<b>Studie SECURE</b>	<b>ISA</b>		<b>VRC</b>		<b>Behandlungseffekt RR [95%-KI] p-Wert</b>
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Klinisches Ansprechen gemäß Prüfarzt</b>					
<b>Bis Tag 42</b>					
ITT	258	164/244 (67,2)	258	159/234 (67,9)	0,989 [0,874;1,120] 0,864
mITT <sup>1)</sup>	143	88/137 (64,2)	129	74/120 (61,7)	0,2 [-10,873;11,220]2)
myITT	123	78/117 (66,7)	108	64/101 (63,4)	1,052 [0,865;1,280] 0,612
<b>Klinisches Ansprechen gemäß DRC</b>					
<b>Bis Tag 42</b>					
ITT	258	142/222 (64,0)	258	127/219 (58,0)	1,103 [0,950;1,281] 0,200
mITT <sup>1)</sup>	143	89/139 (64,0)	129	69/120 (57,5)	-5,8 [-17,368;5,802]2)
myITT	123	77/119 (64,7)	108	61/101 (60,4)	1,071 [0,872;1,317] 0,513

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

Quelle: CSR (SECURE-Studie): Tab.12.3.3.1; Tab.12.3.3.4; Zusätzliche Analysen: Tab. 12.3.3.4.4; Tab. 12.3.3.4.4; Tab. 12.3.3.4.5; Tab. 12.3.3.4.5; Tab. 12.3.3.1.2; Tab. 12.3.3.1.2; Tab. 12.3.3.1.5; Table 12.3.3.1.5

<sup>1)</sup> Bei der mITT-Population wurde als Effektmaß die adjustierte treatment difference angegeben (VRC-ISA).

<sup>2)</sup> Adjustierter Behandlungsunterschied anhand Cochran-Mantel-Haenszel berechnet. Stratifiziert nach geografische Region, allogene BMT-Status und unkontrollierte Malignität.

Abkürzungen: DRC: Data Review Committee; ISA: Isavuconazol; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VRC: Voriconazol

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen unterteilt in die entsprechenden Studienpopulationen bis Tag 42 (analog zum primären Endpunkt) beurteilt durch den Prüfarzt und das DRC. Der Anteil an Patienten, die den Endpunkt klinisches Ansprechen beurteilt durch den Prüfarzt/DRC erreicht haben, ist in beiden Behandlungsgruppen, innerhalb der betreffenden Studienpopulationen, vergleichbar. Signifikante Unterschiede werden in keiner Studienpopulation beobachtet.

## Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SECURE nicht erhoben.

## Sicherheit

Die vorliegende Analyse der UE wurde anhand der Daten der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (N=516).

### Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Isavuconazol-Arm erlebten 247 Patienten (96,1 %) und im Voriconazol-Arm 255 Patienten (98,5 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 20). Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergaben sich lediglich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Isavuconazol für die behandlungsbedingten UE (42,4 vs. 59,8 %,  $p < 0,05$ ) und für die UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten (14,4 vs. 22,8 %,  $p < 0,05$ ). Der Anteil der Patienten mit UE in den verbleibenden Kategorien war ähnlich zwischen den Behandlungsgruppen. UE, die bei mehr als 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten, sind in Tabelle 21 nach Systemorganklasse (SOC) nach MedDRA dargestellt.

*Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie SECURE – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase (Safety-Population)*

	ISA (N=257) n (%)	VRC (N=259) n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Patienten mit mind. einem UE	247 (96,1)	255 (98,5)	0,976 [0,948;1,005] 0,102
Patienten mit mind. einem UE, das in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation steht <sup>1)</sup>	109 (42,4) <sup>2)</sup>	155 (59,8)	0,709 [0,596;0,843] <0,001
Patienten mit mind. einem SUE <sup>3)</sup>	134 (52,1)	149 (57,5)	0,906 [0,775;1,060] 0,220

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

	<b>ISA (N=257) n (%)</b>	<b>VRC (N=259) n (%)</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>
Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten SUE	28 (10,9)	29 (11,2)	0,973 [0,596;1,588] 0,913
Patienten mit mind. einem UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	37 (14,4) <sup>2)</sup>	59 (22,8)	0,632 [0,435;0,918] 0,016
Patienten mit mind. einem UE, das zum Tod führte	62 (24,1)	72 (27,8)	0,868 [0,648;1,163] 0,342
Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	21 (8,2)	35 (13,5)	0,605 [0,362;1,010] 0,054
Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten UE, das zum Tod führte	7 (2,7)	6 (2,3)	1,176 [0,401;3,451] 0,768
Todesfälle bis einschließlich Tag 28 nach der letzten Dosis der Studienmedikation	62 (24,1)	70 (27,0)	0,893 [0,665;1,199] 0,450
Todesfälle <sup>4)</sup>	81 (31,5)	87 (33,6)	0,938 [0,732;1,203] 0,615

<sup>1)</sup> Im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilt vom Prüfarzt. Inklusive TEAE mit einer fehlenden Kausalitätsbewertung.

<sup>2)</sup> Statistische Signifikanz bei  $\leq 0,05$  (Fisher-Test) .

<sup>3)</sup> Ein TEAE mit einer fehlenden Angabe zur Schwere galt als schwerwiegendes TEAE.

<sup>4)</sup> Alle Todesfälle, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, unabhängig von der Anzahl der Studientage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TEAE: treatment-emergent adverse event; VRC: Voriconazol

**Tabelle 21: UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie SECURE (Safety-Population)<sup>1)</sup>**

<b>Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT</b>	<b>ISA (N=257) n (%)</b>	<b>VRC (N=259) n (%)</b>
Übelkeit	71 (27,6)	78 (30,1)
Erbrechen	64 (24,9)	73 (28,2)
Diarrhö	61 (23,7)	60 (23,2)
Fieber	57 (22,2)	78 (30,1)
Hypokaliämie	45 (17,5)	56 (21,6)
Kopfschmerzen	41 (16,0)	38 (14,7)
Verstopfung	36 (14,0)	54 (20,8)
Dyspnoe	34 (13,2)	29 (11,2)
Husten	33 (12,8)	35 (13,5)
Febrile Neutropenie	32 (12,5)	38 (14,7)
Schüttelfrost	27 (10,5)	23 (8,9)
Fatigue	27 (10,5)	18 (6,9)
Rückenschmerzen	26 (10,1)	19 (7,3)
periphere Ödeme	26 (10,1)	31 (12,0)
Bauchschmerzen	25 (9,7)	36 (13,9)
Hypertonie	25 (9,7)	31 (12,0)
Schlaflosigkeit	23 (8,9)	24 (9,3)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

<b>Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT</b>	<b>ISA (N=257) n (%)</b>	<b>VRC (N=259) n (%)</b>
Schleimhautentzündung	23 (8,9)	14 (5,4)
Verminderter Appetit	22 (8,6)	28 (10,8)
Nasenbluten	21 (8,2)	28 (10,8)
Hypotonie	21 (8,2)	28 (10,8)
Angst	20 (7,8)	17 (6,6)
Pruritus	19 (7,4)	15 (5,8)
Ausschlag	17 (6,6)	28 (10,8)
Asthenie	16 (6,2)	20 (7,7)
Verwirrheitszustand	16 (6,2)	20 (7,7)
Erhöhte Gammaglutamyltransferase	16 (6,2)	22 (8,5)
Bluthusten	16 (6,2)	17 (6,6)
Schmerzen im Oberbauch	15 (5,8)	25 (9,7)
Zytomegalie	15 (5,8)	23 (8,9)
Dyspepsie	15 (5,8)	13 (5,0)
Septischer Schock	15 (5,8)	10 (3,9)
Hypomagnesiämie	14 (5,4)	27 (10,4)
oropharyngeale Schmerzen	14 (5,4)	14 (5,4)
Atemstillstand	14 (5,4)	17 (6,6)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	13 (5,1)	17 (6,6)
Ödeme	13 (5,1)	18 (6,9)
Orales Herpes	13 (5,1)	14 (5,4)
Anämie	12 (4,7)	23 (8,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (4,7)	15 (5,8)
Tachykardie	12 (4,7)	21 (8,1)
Erhöhte Aspartate-Aminotransferase	11 (4,3)	14 (5,4)
Schmerzen in den Extremitäten	11 (4,3)	15 (5,8)
Thrombozytopenie	11 (4,3)	25 (9,7)
Schwindel	10 (3,9)	15 (5,8)
Hyperglykämie	10 (3,9)	13 (5,0)
Erythema	9 (3,5)	15 (5,8)
Staphylokokken-Bakteriämie	7 (2,7)	13 (5,0)
Hypoglykämie	5 (1,9)	13 (5,0)
Pulmonales Nebengeräusch	5 (1,9)	14 (5,4)
Bakteriämie	4 (1,6)	14 (5,4)
Sehbehinderung	4 (1,6)	19 (7,3)

<sup>1)</sup> Sortierung nach absteigendem Prozentsatz im Isavuconazol-Arm für alle Nebenwirkungen.

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; VRC: Voriconazol

### UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen

Insgesamt gab es bei Patienten im Isavuconazol-Arm (42,4 %) im Vergleich zu den Patienten im Voriconazol-Arm (59,8 %) signifikant weniger UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (Tabelle 22). Insbesondere in den folgenden vier SOC erlitten

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

weniger Patienten im Isavuconazol-Arm ein UE: Leber- und Gallenerkrankungen (1,9 vs. 10,0 %), Untersuchungen (9,7 vs. 18,1 %), Augenerkrankungen (3,1 vs. 10,8 %) und psychiatrische Erkrankungen (2,3 bzw. 11,2%). Dementgegen erlitten mehr Patienten im Isavuconazol-Arm (6,2 %) im Vergleich zum Voriconazol-Arm (1,9 %) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.

*Tabelle 22: UE in der Studie SECURE, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (Safety-Population)<sup>1)</sup>*

<b>Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT</b>	<b>ISA (N=257) n (%)</b>	<b>VRC (N=259) n (%)</b>
Magen-Darm-Erkrankungen	39 (15,2)	39 (15,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (9,7)	21 (8,1)
Untersuchungen	25 (9,7) <sup>2)</sup>	47 (18,1)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (7,4)	18 (6,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	16 (6,2) <sup>2)</sup>	5 (1,9)
Haut und Unterhautzellgewebe	14 (5,4)	20 (7,7)
Herzerkrankungen	11 (4,3)	10 (3,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (4,3)	11 (4,2)
Gefäßerkrankungen	9 (3,5)	9 (3,5)
Augenerkrankungen	8 (3,1) <sup>2)</sup>	28 (10,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (2,7)	3 (1,2)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (2,3) <sup>2)</sup>	29 (11,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,9) <sup>2)</sup>	26 (10,0)
Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (1,6)	2 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,2)	8 (3,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,2)	4 (1,5)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,8)	2 (0,8)
Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen	2 (0,8)	1 (0,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,4)	1 (0,4)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	1 (0,4)	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	0	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	1 (0,4)
Soziale Umstände	0	0

Quelle: CSR (SECURE-Studie), Tab. 12.6.1.5

<sup>1)</sup> Sortierung nach absteigendem Prozentsatz im Isavuconazol-Arm für alle Nebenwirkungen.

<sup>2)</sup> Statistische Signifikanz bei  $\leq 0,05$  (Fisher-Test).

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; VRC: Voriconazol

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE konnten bei 52,1 % der Patienten im Isavuconazol-Arm und 57,5 % der Patienten im Voriconazol-Arm beobachtet werden. Innerhalb der SOC war der Anteil von Patienten mit SUE beider Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 23).

*Tabelle 23: SUE in der Studie SECURE (Safety-Population)*

<b>Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT</b>	<b>ISA (N=257) n (%)</b>	<b>VRC (N=259) n (%)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (19,8)	61 (23,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	41 (16,0)	43 (16,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (10,9)	17 (6,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	18 (7,0)	29 (11,2)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (6,6)	16 (6,2)
Herzkrankungen	11 (4,3)	12 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,3)	19 (7,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,9)	10 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (3,5)	12 (4,6)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (1,6)	6 (2,3)
Gefäßerkrankungen	4 (1,6)	6 (2,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,2)	6 (2,3)
Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen	3 (1,2)	3 (1,2)
Untersuchungen	3 (1,2)	6 (2,3)
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,2)	0
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	3 (1,2)	2 (0,8)
Augenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,8)	7 (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	6 (2,3)

Quelle: CSR (SECURE-Studie), Tab. 12.6.1.11

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; VRC: Voriconazol

### Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikationen führende UE

Insgesamt waren im Isavuconazol-Arm weniger Patienten von einem UE betroffen, das zum Abbruch der Behandlung mit den Studienmedikationen führte (14,4 vs. 22,8 %). Unterschiede im Auftreten von UE in dieser Kategorie konnten in den SOC Leber- und Gallenerkrankungen sowie psychiatrische Erkrankungen beobachtet werden. Innerhalb der anderen SOC war der Anteil von Patienten mit UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikationen führten, in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

*Tabelle 24: UE in der Studie SECURE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikationen führten*

<b>Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT</b>	<b>ISA (N=257) n (%)</b>	<b>VRC (N=259) n (%)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (4,3)	15 (5,8)
Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	6 (2,3)	5 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,9)	4 (1,5)
Herzerkrankungen	4 (1,6)	3 (1,2)
Untersuchungen	4 (1,6)	6 (2,3)
Erkrankungen der Nieren Renal und Harnwege	3 (1,2)	3 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,8)	3 (1,2)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,8)	6 (2,3)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	2 (0,8)	5 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	3 (1,2)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	6 (2,3)
Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen	1 (0,4)	0
Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,4)	0
Gefäßkrankungen	1 (0,4)	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	7 (2,7)

Quelle: CSR (SECURE-Studie), Tab. 12.6.1.6

Abkürzungen: ISA: Isavuconazol; VRC: Voriconazol

### Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

In der Safety-Population wurden UE von besonderem Interesse, ausgewählt nach PT, in den folgenden SOC berichtet: psychiatrische Erkrankungen (28,4 vs. 30,5 %), Augentoxizität (8,2 vs. 16,2 %), Torsade de pointes (Herzerkrankungen) (5,8 vs. 7,3 %), Reaktionen an Infusions-/Injektionsstellen (4,3 vs. 1,5 %), Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (1,9 vs. 1,9 %). In der SOC akute Pankreatitis wurden keine UE von besonderem Interesse beobachtet, diese Kategorie zählte jedoch zu den vorab festgelegten SOC. In der Kategorie psychiatrische Erkrankungen traten die meisten UE von besonderem Interesse auf. Die häufigsten UE dieser Kategorie waren Schlaflosigkeit (8,9 vs. 9,3 %), Angst- (7,8 vs. 6,6 %) und Verwirrungszustände (6,2 vs. 7,7 %).

Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 wurden hinsichtlich der UE bei den Patienten der myITT-Population ähnliche Ergebnisse wie bei den Patienten der Safety-Population beobachtet. Die Ergebnisse waren teilweise jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen, was sich durch die geringere Anzahl der Patienten im Vergleich zur Safety-Population erklären lässt.

## Subgruppenanalysen

In der Studie SECURE ergab der Interaktionstest bezüglich Ethnizität (genetisch) eine Effektmodifikation in der myITT-Population für den Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42. Gemäß den Angaben des pU ist dies auf die höhere Gesamtmortalität unter Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol in der asiatischen Bevölkerungsgruppe zurückzuführen.

Zudem ergab der Interaktionstest bezüglich der geografischen Region einen Hinweis auf die Effektmodifikation in der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42. Für den Endpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 84 ergab sich der Hinweis auf die Effektmodifikation sowohl in der myITT-Population als auch in der ITT-Population. Gemäß der Einschätzung des pU ist dies auf die geringere Gesamtmortalität in den Regionen Westeuropa sowie Europa im Vergleich zu „Andere Regionen“ zurückzuführen.

*Tabelle 25: Interaktionstest mit einem Hinweis oder Nachweis in den Subgruppen der Studie SECURE*

Subgruppe	Kategorie	Interaktions-p-Wert	
		myITT-Population	ITT-Population
<b>Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42</b>			
Ethnizität (genetisch)	Weiß	p=0,033	p=0,205
	Afroamerikanisch		
	Asiatisch		
	Andere		
	≥ 60		
Geografische Region	Nordamerika	p=0,216	p=0,061
	Westeuropa		
	Andere Regionen		
<b>Gesamtmortalität Tag 84</b>			
Geografische Region	Nordamerika	p=0,050	p=0,062
	Westeuropa		
	Andere Regionen		

## Ergebnisse der Studie VITAL

Tabelle 26: Allgemeine Angaben der Studie VITAL (ITT-Population)

Studienpopulationen	ITT-Population		mITT- Mucorales- Population (N=37)	mITT- Aspergillus- Population (N=24)
	RI (N=59)	NRI (N=87)		
<u>Absetzen der Behandlung, n (%)</u>				
Behandlung abgeschlossen	23 (39,0)	49 (56,3)	11 (29,7)	9 (37,5)
Fortlaufend <sup>1)</sup>	2 (3,4)	3 (3,4)	2 (5,4)	1 (4,2)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	34 (57,6)	35 (40,2)	24 (64,9)	14 (58,3)
Primäre Gründe für den Abbruch				
aufgrund von UE/aktuelle Erkrankung	10 (16,9)	8 (9,2)	6 (16,2)	5 (20,8)
Unzureichendes Ansprechen	3 (5,1)	7 (8,0)	2 (5,4)	2 (8,3)
Tod	13 (22,0)	9 (10,3)	11 (29,7)	4 (16,7)
Andere <sup>2)</sup>	8 (13,6)	11 (12,5)	5 (13,5)	3 (12,5)
<u>Mediane Behandlungsdauer, Tage (min-max)<sup>3)</sup></u>				
Insgesamt	73 (1-735)	178 (2-882)	84 (2-882)	67 (4-343)
Intravenöse Anwendung <sup>4,5)</sup>	10 (0,5-77)	9 (1,5-77)	10 (2-77)	9,5 (2,5-35)
Orale Anwendung <sup>5,6)</sup>	75 (1,5-690)	175 (4-882)	80 (7-882)	77,5 (4-321)

Quelle: CSR (VITAL-Studie), S. 75, Tab. 13; S. 86, Tab. 20; Tab. 12.1.1.3.2; Tab. 12.1.1.3.3; Tab. 12.2.1.2; Tab. 12.2.1.3;

1) Für die fünf Patienten, die als fortlaufend in der Studie verbleiben, wurde die letzte Dosis (30. September 2013) für die Analyse verwendet.

2) Andere umfasst: nicht zurückgekehrt/Lost to Follow-up, Verstoß gegen die Einschlusskriterien, andere Protokollabweichungen, Kooperationsverweigerungen und weitere Gründe.

3) Basierend auf der Safety-Population: RI-Teilpopulation: n=59; NRI-Teilpopulation: n=87

4) Anzahl der Patienten in der RI-Teilpopulation: n=47; Anzahl der Patienten in der NRI-Teilpopulation: n=53

5) Dauer i.v. oder orale Dosierung wurde nur für Patienten berechnet, die mindestens eine Dosis über diese Art der Anwendung verabreicht bekommen haben.

6) Anzahl der Patienten in der RI-Teilpopulation: n=51; Anzahl der Patienten in der NRI-Teilpopulation: n=75

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkte Nierenfunktion

Von den insgesamt 146 randomisierten Patienten beendeten 72 Patienten (49,3 %) die Behandlung, während 69 Patienten (47,3 %) die Behandlung abgebrochen haben und 5 Patienten (3,4 %) als fortlaufend in der Studie verblieben. Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie jenen ohne eingeschränkter Nierenfunktion war die Anzahl der Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, vergleichbar. Die drei häufigsten Gründe für ein Absetzen der Behandlung waren das Auftreten von unerwünschten Ereignissen / aktuelle Erkrankungen, unzureichendes Ansprechen und Tod. Die mediane Gesamtdauer der Behandlung mit der Studienmedikation (i. v. und oral) betrug 94 Tage. Die mediane Dauer der i.v.-Anwendung betrug 9,5 Tage, die der oralen Anwendung 136,8 Tage.

### Studienpopulationen

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wählte der pU in Modul 4 die mITT-Mucorales-Teilpopulation. Sie ist eine in der Studie VITAL präspezifizierte Teilpopulation, die alle Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung,

verursacht durch Mucorales-Pilze, umfasst. Gemäß den Angaben des pU ist die Darstellung der Ergebnisse für die in der Studie VITAL präspezifizierte ITT-Population im vorliegenden Dossier nicht zielführend, da diese größtenteils Patienten (109 von 146, 75 %) außerhalb des im Rahmen der Nutzenbewertung relevanten AWG B umfasst. Die Teilpopulation mITT-Mucorales stimmt hingegen mit dem AWG B überein. Zudem wurden die Patienten mit Mukormykose nach Therapiestatus in die Subpopulationen: „primär“, „refraktär“ und „intolerant“ unterteilt. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen alle Patienten der mITT-Mucorales-Population ein. Ergänzend werden die Ergebnisse der mITT-Aspergillus-Teilpopulation, unterteilt in Patienten ohne und mit eingeschränkter Nierenfunktion dargestellt. Diese Teilpopulation wurde ergänzend abgebildet, da von den 24 Patienten der mITT-Aspergillus-Population insgesamt 20 Patienten eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen, was in der Zulassungsstudie SECURE ein Ausschlusskriterium war. Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wählte der pU im Modul 4 ebenfalls die mITT-Mucorales-Teilpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung basieren die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte auf der Safety-Population, da diese für die Sicherheitsendpunkte aussagekräftiger ist.

## Mortalität

Bis Tag 42 verstarben 14 von 37 (37,8 %) und bis Tag 84 waren es 16 von 37 (43,2 %) Patienten der mITT-Mucorales-Population. Von den Patienten, die entweder refraktär oder intolerant auf eine antimykotische Therapie waren, verstarben bis Tag 42 und Tag 84 insgesamt 7 von 16 (43,8 %) Patienten. In der mITT-Aspergillus-Population verstarben bis Tag 42 insgesamt drei Patienten und bis Tag 84 sechs Patienten.

*Tabelle 27: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der Studie VITAL für die verschiedenen Studienpopulationen (mITT-Mucorales-, mITT-Aspergillus-Population)*

Studienpopulation	mITT-Mucorales-Population			
	Primär (N=21) n (%)	Refraktär <sup>1)</sup> (N=11) n (%)	Intolerant <sup>2)</sup> (N=5) n (%)	Total (N=37) n (%)
<b>Gesamtmortalität bis Tag 42<sup>3)</sup></b>				
Verstorbene Patienten	7 (33,3)	5 (45,5)	2 (40,0)	14 (37,8)
<b>Gesamtmortalität bis Tag 84<sup>3)</sup></b>				
Verstorbene Patienten	9 (42,9)	5 (45,5)	2 (40,0)	16 (43,2)
Studienpopulation	mITT-Aspergillus-Population			
	RI (N=20) n (%)	NRI (N=4) n (%)	Total (N=24) n (%)	
<b>Gesamtmortalität bis Tag 42<sup>3)</sup></b>				
Verstorbene Patienten	3 (15,0)	0	3 (12,5)	
<b>Gesamtmortalität bis Tag 84<sup>3)</sup></b>				
Verstorbene Patienten	5 (25,0)	1 (25,0)	6 (25,0)	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

Quelle: CSR (VITAL-Studie) Tab. 12.3.11.2; 12.3.11.3

<sup>1)</sup> Bei 10 von 11 Patienten handelte es sich um Amphotericin B.

<sup>2)</sup> Bei 3 von 5 Patienten handelte es sich um Amphotericin B.

<sup>3)</sup> Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus vor Tag 42 oder Tag 84 oder einer fehlenden Erhebung vor Tag 42 oder Tag 84 wurden als verstorben behandelt.

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkte Nierenfunktion

Gemäß Modul 4 wurden die anhand der Literaturrecherche identifizierten Sterblichkeitsraten für die unbehandelten Patienten mit Mukormykose als historische Kontrolle für den Endpunkt Gesamtmortalität bis Tag 42 herangezogen. Die Baseline-Charakteristika der historischen Kontrolle wurden vom pU nicht dargelegt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob das Patientenkollektiv der historischen Kontrolle mit der Studienpopulation der Studie VITAL vergleichbar ist. Die gewichtete Sterblichkeit der historischen Kontrolle lag gemäß den Angaben des pU bei 83,4 %.

*Tabelle 28: Übersicht der Angaben zur Gesamtmortalität aus der Literatur und der Studie VITAL*

Behandlung	Isavuconazol		unbehandelt				Mittelwert <sup>1)</sup>
	mITT-Mucorales/ VITAL (n=37)	refraktär+ intolerant/ VITAL (n=16)	Gupta et al. (1999) [19] (n=12)	Roden et al. (2005) [27] (n=333)	Pagano et al. (2009) [25] (n=9)	Skiada et al. (2011) [29] (n=31)	
Verstorbene Patienten, n (%)	14 (37,8)	7 (43,8)	12 (100)	274 (82,3)	9 (100)	26 (83,9)	83,4

Quelle: Modul 4 Tab. 4-52

<sup>1)</sup> Gewichtet nach Anzahl der Patienten.

In beiden Studienpopulationen (mITT-Mucorales und mITT-Aspergillus) war ein Großteil der berichteten Todesfälle mit einer fortschreitenden IFD bzw. mit vorliegender Evidenz für residuale oder laufende IFD assoziiert (siehe Tabelle 29).

*Tabelle 29: DRC-beurteilte Zuordnung von Todesfällen durch IFD nach Therapiestatus (mITT-Mucorales; mITT-Aspergillus) in der Studie VITAL*

Studienpopulation	mITT-Mucorales-Population			
	Primär (N=21) n (%)	Refraktär (N=11) n (%)	Intolerant (N=5) n (%)	Total (N=37) n (%)
<b>Bis Tag 42</b>				
Verstorbene Patienten	7 (33,3)	4 (36,4)	2 (40,0)	13 (35,1)
Aufgrund der fortschreitender IFD (Progression)	6 (28,6)	2 (18,2)	0	8 (21,6)
Evidenz für residuale oder laufende IFD	1 (4,8)	2 (18,2)	2 (40,0)	5 (13,5)
Keine Evidenz für residuale oder laufende IFD	0	0	0	0
Unbestimmte Ursachen	0	0	0	0

Studienpopulation	mITT-Mucorales-Population			
	Primär (N=21) n (%)	Refraktär (N=11) n (%)	Intolerant (N=5) n (%)	Total (N=37) n (%)
<b>Bis Tag 84</b>				
Verstorbene Patienten	9 (42,9)	4 (36,4)	2 (40,0)	15 (40,5)
Aufgrund der fortschreitender IFD (Progression)	6 (28,6)	2 (18,2)	0	8 (21,6)
Evidenz für residuale oder laufende IFD	2 (9,5)	2 (18,2)	2 (40,0)	6 (16,2)
Keine Evidenz für residuale oder laufende IFD	1 (4,8)	0	0	1 (2,7)
Unbestimmte Ursachen	0	0	0	0
Studienpopulation	mITT-Aspergillus-Population			
	RI (N=20) n (%)	NRI (N=4) n (%)	Total (N=24) n (%)	
<b>Bis Tag 42</b>				
Verstorbene Patienten	3 (15,0)	0	3 (12,5)	
Aufgrund der fortschreitender IFD (Progression)	1 (5,0)	0	1 (4,2)	
Evidenz für residuale oder laufende IFD	2 (10,0)	0	2 (8,3)	
Keine Evidenz für residuale oder laufende IFD	0	0	0	
Unbestimmte Ursachen	0	0	0	
<b>Bis Tag 84</b>				
Verstorbene Patienten	5 (25,0)	1 (25,0)	6 (25,0)	
Aufgrund der fortschreitender IFD (Progression)	3 (15,0)	0	3 (12,5)	
Evidenz für residuale oder laufende IFD	2 (10,0)	1 (25,0)	3 (12,5)	
Keine Evidenz für residuale oder laufende IFD	0	0	0	
Unbestimmte Ursachen	0	0	0	

Quelle: CSR (VITAL-Studie) Tab. 12.3.10.2; 12.3.10.3

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkte Nierenfunktion

## Morbidität

Der Endpunkt klinisches Ansprechen nach Beurteilung des unabhängigen DRC wurde bis Tag 42 von 15 (45,5 %), bis Tag 84 von 12 (36,4 %) und bis zum individuellen Behandlungsende von 14 (45,2 %) Patienten der mITT-Mucorales-Population erreicht; die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen für die mITT-Mucorales-Population unterteilt nach Therapiestatus können Tabelle 28 entnommen werden. In der mITT-Aspergillus-Population erreichten bis Tag 42 14 (58,3 %), bis Tag 84 10 (41,7 %) und bis zum individuellen Behandlungsende 13 (56,5 %) Patienten den Endpunkt.

*Tabelle 30: Ergebnisse zum klinischen Ansprechen gemäß DRC in der Studie VITAL für die verschiedenen Studienpopulationen (mITT-Mucorales; mITT-Aspergillus)*

Studienpopulation	mITT-Mucorales-Population			
	Primär (N=21) n (%)	Refraktär <sup>1)</sup> (N=11) n (%)	Intolerant <sup>2)</sup> (N=5) n (%)	Total (N=37) n (%)
<b>Klinisches Ansprechen gemäß DRC bis Tag 42</b>				
Erfolgreiches Ansprechen	10/20 (50,0)	3/9 (33,3)	2/4 (50,0)	15/33 (45,5)
Komplettes Ansprechen	4/20 (20,0)	2/9 (22,2)	0	6/33 (18,2)
Partielles Ansprechen	6/20 (30,0)	1/9 (11,1)	2/4 (50,0)	9/33 (27,3)
Fehlendes Ansprechen	10/20 (50,0)	6/9 (66,7)	2/4 (50,0)	18/33 (54,5)
Nicht zutreffend <sup>3)</sup>	1	2	1	4
Studienpopulation	mITT-Aspergillus-Population			
	RI (N=20) n (%)	NRI (N=4) n (%)	Total (N=24) n (%)	
<b>Klinisches Ansprechen gemäß DRC bis Tag 42</b>				
Erfolgreiches Ansprechen	11/20 (50,0)	3/4 (75,0)	14/24 (58,3)	
Komplettes Ansprechen	5/20 (25,0)	3/4 (75,0)	8/24 (33,3)	
Partielles Ansprechen	6/20 (30,0)	0	6/24 (25,0)	
Fehlendes Ansprechen	9/20 (45,0)	1/4 (25,0)	10/24 (41,7)	
Nicht zutreffend <sup>3)</sup>	0	0	0	

Quelle: CSR (VITAL-Studie) Tab. 12.3.3.1.1; 12.3.3.1.2

<sup>1)</sup> Bei 10 von 11 Patienten handelte es sich um Amphotericin B.

<sup>2)</sup> Bei 3 von 5 Patienten handelte es sich um Amphotericin B.

<sup>3)</sup> Patienten ohne klinischen Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder keine Entwicklung der klinischen Symptome im Studienzeitraum wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: DRC: Data Review Committee; mITT: modified Intent-to-Treat; NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkte Nierenfunktion

## Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SECURE nicht erhoben.

## Sicherheit

Die vorliegende Analyse der UE wurde anhand der Daten der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (N=146).

### Unerwünschte Ereignisse (UE)

Als UE wurde jede Verschlechterung des Zustandes des Patienten im Vergleich zu Studienbeginn gezählt, welche nach der Einwilligung der Studienteilnahme auftrat, unabhängig davon, ob diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand oder nicht. Alle auftretenden UE von Patienten wurden fortlaufend bis zur ersten Follow-up-Untersuchung (28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation) und bis zur zweiten Follow-up-Untersuchung (8 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation) dokumentiert, falls ein UE nach der ersten Follow-up-Untersuchung andauerte. Eine Zusammenfassung der UE zeigt Tabelle 31. UE, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 32 nach SOC (MedDRA) dargestellt.

*Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie VITAL – Zusammenfassung der UE (Safety-Population)*

	<b>RI (N=59) n (%)</b>	<b>NRI (N=87) n (%)</b>
Patienten mit mind. einem UE	59 (100,0)	80 (92,0)
Patienten mit mind. einem UE, das in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation steht <sup>1)</sup>	26 (44,1)	34 (39,1)
Patienten mit mind. einem SUE	43 (72,9)	46 (52,9)
Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten SUE	4 (6,8)	9 (10,3)
Patienten mit mind. einem UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	11 (18,6)	8 (9,2)
Patienten mit mind. einem behandlungsbedingte UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	5 (8,5)	2 (2,3)
Patienten mit mind. einem UE, das zum Tod führte	21 (35,6)	23 (26,4)
Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten UE, das zum Tod führte	1 (1,7)	0
Todesfälle <sup>2)</sup>	24 (40,7)	23 (26,4)
Todesfälle bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation	20 (33,9)	22 (25,3)

Quelle: CSR (VITAL-Studie) S. 144, Tab. 59

<sup>1)</sup> Im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilt vom Prüfarzt. Inklusive TEAE mit einer fehlenden Kausalitätsbewertung.

<sup>2)</sup> Alle Todesfälle, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, unabhängig von der Anzahl der Studientage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkt Nierenfunktion, TEAE: treatment-emergent adverse event

Tabelle 32: UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie VITAL (Safety-Population)

Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT	RI (N=59) n (%)	NRI (N=87) n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>59 (100,0)</b>	<b>80 (92,0)</b>
Erbrechen	16 (27,1)	20 (23,0)
Übelkeit	19 (32,2)	15 (17,2)
Diarrhö	16 (27,1)	11 (12,6)
Kopfschmerzen	11 (18,6)	15 (17,2)
Fieber	9 (15,3)	15 (17,2)
Periphere Ödeme	9 (15,3)	8 (9,2)
Verstopfung	6 (10,2)	10 (11,5)
Husten	3 (5,1)	12 (13,8)
Rückenschmerzen	6 (10,2)	8 (9,2)
Dyspnoe	6 (10,2)	8 (9,2)
Bauchschmerzen	8 (13,6)	5 (5,7)
Insomnie	5 (8,5)	8 (9,2)
Hyperkaliämie	8 (13,6)	4 (4,6)
Hypokaliämie	6 (10,2)	6 (6,9)
Pneumonie	3 (5,1)	9 (10,3)
Hypotension	6 (10,2)	5 (5,7)
Infektionen der oberen Atemwege	5 (8,5)	6 (6,9)
Verwirrheitszustand	8 (13,6)	2 (2,3)
Verminderter Appetit	4 (6,8)	6 (6,9)
Erhöhte Gammaglutamyltransferase	4 (6,8)	6 (6,9)
Harnwegsinfekte	8 (13,6)	2 (2,3)
Hypomagnesiämie	2 (3,4)	7 (8,0)
Muskel-Skelett-Schmerzen in der Brust	4 (6,8)	5 (5,7)
Pruritus	2 (3,4)	7 (8,0)
Atemstillstand	5 (8,5)	4 (4,6)
Asthenie	1 (1,7)	7 (8,0)
Schüttelfrost	5 (8,5)	3 (3,4)
Schwindel	3 (5,1)	5 (5,7)
Hypertension	3 (5,1)	5 (5,7)
Neutropenie	6 (10,2)	2 (2,3)
Akute Niereninsuffizienz	6 (10,2)	2 (2,3)
Tachykardie	4 (6,8)	4 (4,6)

Quelle: CSR (VITAL-Studie) S. 146, Tab. 61

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkt Nierenfunktion

### UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen

Tabelle 33 zeigt UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Insgesamt konnte bei 60 Patienten (41,1 %) ein UE beobachtet werden, das in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In vielen SOC wiesen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höhere Inzidenzen im Vergleich zu Patienten ohne eingeschränkter Nierenfunktion auf.

*Tabelle 33: UE in der Studie VITAL, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (Safety-Population)*

Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT	RI (N=59) n (%)	NRI (N=87) n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>26 (44,1)</b>	<b>34 (39,1)</b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (20,3)	11 (12,6)
Untersuchungen	5 (8,5)	8 (9,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (11,9)	5 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,4)	8 (9,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3,4)	6 (6,9)
Gefäßerkrankungen	3 (5,1)	5 (5,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (5,1)	4 (4,6)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,1)	3 (3,4)
Erkrankungen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1 (1,7)	4 (4,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	4 (4,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,4)	2 (2,3)
Herzkrankungen	2 (3,4)	1 (1,1)
Augenerkrankungen	1 (1,7)	2 (2,3)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	1 (1,7)	2 (2,3)

Quelle: CSR (VITAL-Studie) S. 147, Tab. 62

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkt Nierenfunktion

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Mindestens ein SUE konnte bei insgesamt 89 Patienten (61 %) beobachtet werden. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren die meisten Patienten (37,7 %) von mindestens einem SUE betroffen (Tabelle 34).

*Tabelle 34: SUE in der Studie VITAL (Safety-Population)*

Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT	RI (N=59) n (%)	NRI (N=87) n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>43 (72,9)</b>	<b>46 (52,9)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (42,4)	30 (34,5)
Erkrankungen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	9 (15,3)	11 (12,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (13,6)	10 (11,5)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT	RI (N=59) n (%)	NRI (N=87) n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (6,8)	5 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,8)	5 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (11,9)	2 (2,3)
Herzkrankungen	6 (10,2)	2 (2,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,4)	6 (6,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,1)	4 (4,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,4)	3 (3,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (5,1)	2 (2,3)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (5,1)	2 (2,3)
Gefäßerkrankungen	4 (6,8)	1 (1,1)
Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (3,4)	2 (2,3)
Augenerkrankungen	1 (1,7)	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (3,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,7)	0

Quelle: CSR (VITAL-Studie) S. 152, Tab. 65

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkt Nierenfunktion

### Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikationen führende UE

Insgesamt gab es bei 19 Patienten (13 %) UE, die zu einem permanenten Abbruch der Behandlung führten (Tabelle 35).

*Tabelle 35: UE in der Studie VITAL, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikationen führten*

Systemorganklasse (MedDRA, v12.1), PT	RI (N=59) n (%)	NRI (N=87) n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>11 (18,6)</b>	<b>8 (9,2)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,1)	4 (4,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	1 (1,7)	2 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,7)	1 (1,1)
Untersuchungen	2 (3,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,4)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,4)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,7)	0

Quelle: CSR (VITAL-Studie) S. 155, Tab. 68

Abkürzungen: NRI: keine eingeschränkte Nierenfunktion; RI: eingeschränkte Nierenfunktion

### UE von besonderem Interesse

In Modul 4 wurden UE von besonderem Interesse für die SOC psychiatrische Ereignisse, Augentoxizität, Torsade de Pointes (Herzerkrankungen), Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle, Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen sowie akute Pankreatitis für die mITT-Mucorales-Population berichtet. Die meisten UE von besonderem Interesse (29,7 %) traten in der Kategorie psychiatrische Erkrankungen auf. In der Kategorie Augentoxizität traten bei 13,5 % und in der Kategorie Torsade de Pointes bei 5,4 % der Patienten aus der mITT-Mucorales-Population UE auf. In den drei Kategorien Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle, Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen (SCAR) und akute Pankreatitis wurden keine UE von besonderem Interesse beobachtet.

## 2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

### Studie SECURE

Der pU leitet aus den Daten der Studie SECURE insgesamt den Zusatznutzen für die Zielpopulation für unterschiedliche Endpunkte wie folgt ab:

*Tabelle 36: Einzelergebnisse aus der Studie SECURE, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten)*

Endpunkt	Relevante Studienpopulation	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
<b>Mortalität<sup>1)</sup></b>				
Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42	ITT	RR: 0,923 [0,649;1,313] 0,656		kein Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,841 [0,505;1,402] 0,507		
Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 84	ITT	RR: 0,938 [0,720;1,220] 0,631		
	myITT	RR: 0,788 [0,541;1,148] 0,214		
<b>Morbidität<sup>2)</sup></b>				
Klinisches Ansprechen/Prüfartzum Behandlungsende	ITT	RR: 0,963 [0,854;1,086] 0,540		kein Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,949 [0,781;1,153] 0,596		
Klinisches Ansprechen/DRC zum Behandlungsende	ITT	RR: 1,018 [0,893;1,162] 0,785		
	myITT	RR: 0,998 [0,815;1,222] 0,986		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Es wurden keine Daten erhoben				
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>1)</sup></b>				
Patienten mit mind. einem UE	Safety	RR: 0,976 [0,948;1,005] 0,102	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,977 [0,935;1,022] 0,317		
Anzahl der UE pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0,805 [0,688;0,941] 0,006		
	myITT	RaR: 0,713 [0,568;0,895] 0,004		
Patienten mit mind. einem SUE	Safety	RR: 0,906 [0,775;1,060] 0,220		

Endpunkt	Relevante Studienpopulation	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,878 [0,716;1,076] 0,210		
Patienten mit mind. einem mittleren oder schweren UE	Safety	RR: 0,916 [0,853;0,984] 0,017		
	myITT	RR: 0,922 [0,839;1,014] 0,094		
Anzahl der UE des mittleren oder schweren Schweregrades pro Patient pro Tag	Safety	RaR: 0,792 [0,644;0,973] 0,026		
	myITT	RaR: 0,728 [0,543;0,978] 0,035		
Patienten mit mind. einem UE, welches in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation steht	Safety	RR: 0,709 [0,596;0,843] <0,001		
	myITT	RR: 0,629 [0,482;0,820] <0,001		
Patienten mit mind. einem UE, welches zum Studienabbruch führte	Safety	RR: 0,632 [0,435;0,918] 0,016		
	myITT	RR: 0,743 [0,448;1,232] 0,249		
<b>Unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen<sup>1)</sup></b>				
Patienten mit mind. einem UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Safety	RR: 0,788 [0,630;0,985] 0,036	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,821 [0,593;1,137] 0,235		
Patienten mit mind. einem UE der SOC Augenerkrankungen	Safety	RR: 0,570 [0,400;0,811] 0,002		
	myITT	RR: 0,538 [0,323;0,895] 0,017		
Patienten mit mind. einem UE der SOC Erkrankung der Leber	Safety	RR: 0,552 [0,342;0,890] 0,015		
	myITT	RR: 0,761 [0,379;1,527] 0,442		
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>				
Psychiatrische Ereignisse	Safety	RR: 0,931 [0,713;1,217] 0,601	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer	beträchtlicher Zusatznutzen
	myITT	RR: 0,794 [0,557;1,133] 0,203		
Augentoxizität	Safety	RR: 0,492 [0,301;0,805] 0,005		
	myITT	RR: 0,604 [0,293;1,244]		

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

Endpunkt	Relevante Studienpopulation	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Zusatznutzen		
		0,171	Nebenwirkungen			
Torsade de Pointes	Safety	RR: 0,796 [0,413;1,531] 0,494				
	myITT	RR: 0,958 [0,441;2,082] 0,913				
Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle	Safety	RR: 2,771 [0,894;8,590] 0,077				
	myITT	RR: 3,512 [0,399;30,95] 0,258				
Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen	Safety	RR: 1,008 [0,295;3,439] 0,990				
	myITT	RR: 0,439 [0,040;4,775] 0,499				
Akute Pankreatitis	Ist nicht aufgetreten					
<b>Unerwünschte Ereignisse der Leber bei Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation</b>						
UE	BMT <sup>3)</sup>	RR: 0,436 [0,179;1,06] 0,067			Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlicher Zusatznutzen
SUE	BMT <sup>3)</sup>	RR: 0,315 [0,034;2,929] 0,310				
UE des mittleren oder schweren Schweregrades	BMT <sup>3)</sup>	RR: 0,472 [0,151;1,473] 0,196				
UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	BMT <sup>3)</sup>	RR: 0,105 [0,014;0,799] 0,030				
UE, die zum Studienabbruch führten	BMT <sup>3)</sup>	RR: 0,135 [0,007;2,552] 0,182				

Quelle: Modul 4 (Herstellerdossier, AWG A)

<sup>1)</sup> Die Effektschätzer < 1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) an.

<sup>2)</sup> Die Effektschätzer >1 geben einen Vorteil in dem jeweiligen Endpunkt zugunsten von Isavuconazol (Cresemba®) an.

<sup>3)</sup> Subpopulation der Patienten der ITT-Population mit vorheriger Knochenmarktransplantation

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko; RaR: Rate Ratio

## Studie VITAL

Der pU leitet aus den Daten der Studie VITAL insgesamt den Zusatznutzen für die Zielpopulation für unterschiedliche Endpunkte wie folgt ab:

„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

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

*(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®).“*

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol

Isavuconazol ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Gemäß den Angaben der Fachinformation sind offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika zu berücksichtigen. Die Anwendung ist sowohl in oraler als auch in intravenöser Darreichungsform möglich. Während der ersten 48 Stunden wird eine Aufsättigungsdosis von Isavuconazol (entspricht 200 mg Isavuconazol) alle 8 Stunden empfohlen. Die empfohlene Erhaltungsdosis entspricht 200 mg Isavuconazol einmal täglich. Gemäß der Fachinformation hat die Anwendung 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis zu beginnen. Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden [7,8].

#### 3.2 Design und Methodik der Studie SECURE

Bei der Zulassungsstudie SECURE handelt es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie der Phase III zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion, verursacht durch *Aspergillus*-Arten oder andere Schimmelpilze. Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol bei Patienten mit invasiven Pilzerkrankungen (IFD) im Hinblick auf die Gesamtmortalität bis Tag 42, unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 %, zu zeigen. Bei Voriconazol handelt es sich um einen Wirkstoff mit Zulassung u. a. für die Behandlung der invasiven Aspergillose. Die Studie war nicht beschränkt auf Patienten mit invasiven Pilzinfektionen hervorgerufen durch *Aspergillus*. Die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung für die ITT-, mITT- und myITT-Population. Eine umfassende Charakterisierung der analysierten Studienpopulationen in der Studie SECURE ist Tabelle 4: Weitere Charakterisierung der analysierten Studienpopulationen in der SECURE-Studie SECURE dieser Nutzenbewertung zu entnehmen. Die Diagnose der invasiven Pilzerkrankung erfolgte gemäß der Revised Definitions of Invasive Fungal Disease entsprechend der European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) [14]. In der ITT-Population erhielten 258 Patienten Isavuconazol und 258 Patienten Voriconazol. Die Randomisierung erfolgte über interaktive Antwortsysteme im Verhältnis 1:1, die Baseline-Charakteristika der Studiengruppen waren in der ITT-Population balanciert. Die Randomisierung war für drei Ausprägungen (geografische Region, allogene Knochenmarktransplantation und unkontrollierte Malignität) stratifiziert. Als primärer Endpunkt wurde in der Studie SECURE die Gesamtmortalität bis Tag 42 erhoben. Die maximale Behandlungsdauer mit der Studienmedikation gemäß Prüfplan betrug 84 Tage. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsarmen 45 Tage.

Die Studienpopulation der myITT-Population entspricht dem AWG A, welches die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose beinhaltet. Die ITT- und mITT-Populationen umfassten Patienten mit Infektionen durch weitere Schimmelpilzarten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

### 3.2.1 Wirksamkeit in der Studie SECURE

#### Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität bis Tag 42

In der ITT-Population betrug die Behandlungsdifferenz von Isavuconazol und Voriconazol: -1,0 % (95%-KI [-7,759;5,683]). In der ITT-Population sind bis Tag 42 insgesamt 48 Patienten (18,6 %) im Isavuconazol-Arm verstorben. Im Voriconazol-Arm verstarben 52 Patienten (20,2 %) bis Tag 42. In der mITT-Population verstarben bis Tag 42 insgesamt 28 Patienten (19,6 %) im Isavuconazol-Arm und 30 Patienten (23,3 %) im Voriconazol-Arm. In der myITT-Population verstarben bis Tag 42 insgesamt 23 Patienten (18,7 %) im Isavuconazol-Arm und 24 Patienten (22,2 %) im Voriconazol-Arm.

#### Gesamtmortalität bis Tag 84

In der ITT-Population betrug die Behandlungsdifferenz von Isavuconazol und Voriconazol: -1,4 % (95%-KI [-9,150;6,340]). In der ITT-Population sind bis Tag 84 die Anzahl der verstorbenen Patienten in beiden Behandlungsarmen angestiegen. Es verstarben 75 Patienten (29,1 %) im Isavuconazol-Arm bzw. 80 Patienten (31,0 %) im Voriconazol-Arm. In der mITT-Population verstarben bis Tag 84 insgesamt 43 Patienten (30,1 %) im Isavuconazol-Arm und 48 Patienten (37,2 %) im Voriconazol-Arm. In der myITT-Population verstarben bis Tag 84 insgesamt 35 Patienten (28,5 %) im Isavuconazol-Arm und 39 Patienten (36,1 %) im Voriconazol-Arm.

#### Klinisches Ansprechen

Beim Endpunkt klinisches Ansprechen handelt es sich um eine dichotomisierte Einzelkomponente (ja/nein) aus dem kombinierten Endpunkt Gesamtansprechen, der zudem die Komponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen enthielt.

Klinisches Ansprechen wurde als binärer Endpunkt operationalisiert, der als erreicht gezählt wurde, wenn alle klinischen Symptome und physischen Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung abklagen bzw. als nicht erreicht gezählt wurde, wenn klinische Symptome und physische Befunde im Vergleich zur Einschlussuntersuchung nicht abklagen und/oder sich verschlechterten.

In der ITT-Population betrug das relative Risiko des Endpunktes klinisches Ansprechen bis Tag 42 0,989 (95%-KI [0,874;1,120];  $p=0,864$ ). Der Anteil an Patienten, bei denen der Endpunkt klinisches Ansprechen beurteilt durch den Prüfarzt/DRC bewertet wurden, ist in beiden Behandlungsgruppen, innerhalb der betreffenden Studienpopulationen, vergleichbar. In der ITT-Population erreichten bis Tag 42 insgesamt 64 % der Patienten im Isavuconazol-Arm und 58 % der Patienten im Voriconazol-Arm den Endpunkt beurteilt durch das DRC.

### 3.2.2 Lebensqualität in der Studie SECURE

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

### 3.2.3 Sicherheit in der Studie SECURE

Die Analyse der UE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten (N=516).

Die fünf häufigsten UE, die bei mehr als 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten, waren Übelkeit (27,6 % bei Patienten im Isavuconazol-Arm vs. 30,1 % bei Patienten im Voriconazol-Arm), Erbrechen (24,9 vs. 28,2 %), Diarrhö (23,7 vs. 23,2 %), Fieber (22,2 vs. 30,1 %) und Hypokaliämie (17,5 vs. 21,6 %). Bei Patienten im Isavuconazol-Arm wurden weniger UE beobachtet, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (42,4 vs. 59,8 %). SUE traten bei 52,1 % der Patienten im Isavuconazol-Arm und bei 57,5 % der Patienten im Voriconazol-Arm auf. Insgesamt waren im Isavuconazol-Arm weniger Patienten von einem UE betroffen, das zum Abbruch der Behandlung mit den Studienmedikationen führte (14,4 vs. 22,8 %). Als UE von besonderem Interesse wurden den Angaben gemäß des CSR folgende Nebenwirkungen untersucht: psychiatrische Erkrankungen, Augentoxizität, Torsade de pointes (Herzerkrankungen), Reaktionen an Infusions-/Injektionsstellen, Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen. In der Kategorie akute Pankreatitis wurden keine UE von besonderem Interesse beobachtet. In der SOC psychiatrische Erkrankungen traten die meisten UE von besonderem Interesse auf.

## 3.3 Design und Methodik der Studie VITAL

Bei der Zulassungsstudie VITAL handelt es sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Studie der Phase III. Ziel der Studie war es, 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. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtansprechen (klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen) auf die Behandlung an Tag 42 beurteilt durch das DRC. Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation wurde gemäß dem Studienprotokoll (Amendment 3) auf 180 Tage begrenzt.

Die ITT-Population (N=146) umfasst Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzkrankung, verursacht durch seltene Schimmelpilze, Hefen oder dimorphe Pilze. Zudem umfasst sie die Patienten mit einer möglichen, nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose, die eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschließlich Dialyse) haben (mITT-Aspergillus-Population: N=24 (RI: N=20; NRI: N=4)), sowie Patienten mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Mukormykose (mITT-Mucorales-Population N=37). Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug in der mITT-Aspergillus-Population 67 Tage und in der mITT-Mucorales-Population 84 Tage.

Das Erregerspektrum der mITT-Mucorales-Population entspricht dem im AWG Mukormykose geforderten. Die Nicht-Angemessenheit von Amphotericin B konnte jedoch nur bei Teilstudienpopulationen von drei Patienten mit Intoleranz gegenüber Amphotericin B bzw. zehn Patienten, die refraktär nach vorheriger Amphotericin-B-Therapie waren, adressiert werden.

Da es sich bei der Studie VITAL um eine nicht randomisierte, einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### **3.3.1 Wirksamkeit in der Studie VITAL**

#### Gesamtmortalität bis Tag 42 und Tag 84

Die Sterblichkeit in der Studie VITAL wurde mit einer historischen Kontrolle verglichen, in welcher die gewichtete Sterblichkeit bei 83,4 % lag. In der mITT-Mucorales-Population waren an Tag 42 insgesamt 14 Patienten (37,8 %) und an Tag 84 insgesamt 16 Patienten (43,2 %) verstorben. In der mITT-Aspergillus-Population waren an Tag 42 insgesamt drei Patienten (12,5 %) und an Tag 84 insgesamt sechs Patienten (25,0 %) verstorben.

#### Primärer Endpunkt: Gesamtansprechen

Der Endpunkt Gesamtansprechen der Behandlung an Tag 42 beurteilt durch das DRC ist der primäre Endpunkt der Studie VITAL. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen. Da es sich bei den Einzelkomponenten radiologisches Ansprechen und mykologisches Ansprechen um nicht validierte Surrogatendpunkte handelt, werden die Einzelkomponenten nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt.

#### Klinisches Ansprechen

Die Operationalisierung des Endpunktes klinisches Ansprechens erfolgte analog zur Studie SECURE. Der vom DRC beurteilte Endpunkt klinisches Ansprechen wurde bis Tag 42 von 15 (45,5 %), bis Tag 84 von 12 (36,4 %) und bis zum individuellen Behandlungsende von 14 (45,2 %) Patienten der mITT-Mucorales-Population erreicht. In der mITT-Aspergillus-Population erreichten bis Tag 42 insgesamt 14 (58,3 %), bis Tag 84 insgesamt 10 (41,7 %) und bis zum individuellen Behandlungsende 13 (56,5 %) Patienten den Endpunkt.

### **3.3.2 Lebensqualität in der Studie VITAL**

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

### 3.3.3 Sicherheit in der Studie VITAL

Die UE wurden anhand der Safety-Population dargestellt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (N=146). In der Safety-Population betrug die mediane Dauer der Exposition mit den Studienmedikationen 94 Tage.

Die fünf häufigsten UE, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren Erbrechen bei 36 Patienten (24,7 %), Übelkeit bei 34 Patienten (23,3 %), Diarrhö bei 27 Patienten (18,5 %), Kopfschmerzen bei 26 Patienten (17,8 %) und Fieber bei 24 Patienten (16,4 %).

Bei 60 Patienten (41,1 %) wurde ein UE beobachtet, das im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Bei 89 Patienten (61 %) wurde mindestens ein SUE berichtet. Die meisten SUE (37,7 %) wurden in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet. Insgesamt 19 Patienten (13 %) erlitten UE, die zu einem permanenten Abbruch der Behandlung führten. Die meisten UE, die zu einem permanenten Abbruch der Behandlung führten, wurden in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (4,8 %) sowie in der Systemklasse gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl Zysten und Polypen) (2,1 %) berichtet. Als UE von besonderem Interesse wurden psychiatrische Ereignisse, Augentoxizität, Torsade de Pointes (Herzerkrankungen), Reaktionen an Infusions-/ Injektionsstelle, Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen sowie akute Pankreatitis für die mITT-Mucorales-Population berichtet. Die meisten UE von besonderem Interesse (29,7 %) traten in der Kategorie psychiatrische Erkrankungen auf.

### 3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

In der Phase-III-Studie SECURE erwies sich Isavuconazol hinsichtlich des primären Endpunkts der Studie, der 42-Tage-Gesamtsterblichkeit, als nicht-unterlegen gegenüber der Vergleichssubstanz Voriconazol. In der mit Isavuconazol behandelten Patientengruppe lag die 42-Tage-Gesamtsterblichkeit bei 18,6 % gegenüber 20,2 % in der Voriconazol-Gruppe. Die Behandlungsdifferenz in der ITT-Population betrug -1,0 % (95%-KI [-7,759;5,683]). In allen untersuchten Studienpopulationen liegt die obere Grenze des 95%-KI unter der vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 %. Somit konnte gezeigt werden, dass in allen Studienpopulationen die Analysen des primären Endpunktes Gesamtmortalität bis Tag 42 konsistent sind.

Mit dem Design von Nicht-Unterlegenheitsstudien gehen prinzipielle methodische Schwierigkeiten einher, welche die Interpretation erschweren. Die sogenannte Assay Sensitivity stellt eine dieser Schwierigkeiten dar [20,23]. Bei dem Vergleich zweier Studienmedikationen könnten beide Medikationen vergleichbar wirksam bzw. vergleichbar unwirksam sein. Vor diesem Hintergrund ist eine externe Evidenz für die Wirksamkeit der aktiven Kontrollbehandlung oder eine interne Kontrolle durch einen Placebo-Vergleich von Bedeutung, um eine Differenzierung zwischen Wirksamkeit und Unwirksamkeit zu ermöglichen. Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) stellte den Effektschätzer von Voriconazol gegenüber Placebo für die Gesamtmortalität an Tag 42 dar. „*The estimate of the response for voriconazole is based on the original registration trial 307/602 for voriconazole in which*

*voriconazole was shown to be superior to amphotericin B for the treatment of aspergillosis and is supplemented by additional data from a recent trial in which voriconazole was compared to voriconazole plus anidulafungin. The study design of these two trials was similar to the current Study 9766-CL-0104 including patient population.”* Anhand des dargestellten Placebo-Vergleichs (vgl. auch Tabelle 37) kann davon ausgegangen werden, dass die im Studienprotokoll vorab festgelegte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 % für die Prüfung der Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol geeignet ist. Die Schätzung der Wirkung von Voriconazol gegenüber Placebo basierte auf einem direkten Vergleich von Voriconazol gegenüber Placebo sowie einem indirekten Vergleich der Wirkung von Voriconazol verglichen mit Amphotericin B plus der Wirkung von Amphotericin B über Placebo. Die FDA schlussfolgerte ebenfalls, dass die gewählte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 % akzeptabel sei: *„Based on the direct estimates of voriconazole over placebo, the M1 can be estimated to be approximately 52% to 58%. A highly conservative estimate of M1 comes from the indirect method which is based on the effect of voriconazole over amphotericin B seen from Study 307/602 and a discounted effect of amphotericin B over placebo derived from the literature. This estimate is approximately 13%. Therefore, a non-inferiority margin of 10 % based on clinical judgment for M2 is acceptable for assessing all-cause mortality through Day 42”* [33].

*Tabelle 37: Effektschätzer von Voriconazol gegenüber Placebo für Gesamtmortalität bis Tag 42*

<b>Gesamtmortalität bis Tag 42, in %</b>	
Direkt (VRC - Placebo)	26,1 - 83,9 = -57,8
Direkt (VRC - Placebo) gepoolte VRC-Daten	31,4 - 83,9 = -52,5
Indirekt [(VRC - Amphotericin B) + (Amphotericin B - Placebo)]	-5,5 + ½(-15,8) = -13,4

Abkürzungen: VRC: Voriconazol

Eine weitere Schwierigkeit des Nicht-Unterlegenheitsdesigns ohne Placebokontrolle besteht darin, dass Randomisierung und Doppelverblindung nicht mehr hinreichend sicher vor Verzerrungen zugunsten des angestrebten Ziels schützen [28]. Vor diesem Hintergrund wird neben der ITT-Auswertung ebenfalls eine Auswertung der protokollgerecht behandelten Patienten empfohlen, da in der Per-Protocol-Analyse mit konservativeren Ergebnissen zu rechnen ist [21]. In der Studie SECURE ist die Gesamtmortalität bis Tag 42 in der PPS-ITT-Population in beiden Behandlungsgruppen numerisch niedriger als in den anderen Populationen. Die Behandlungsdifferenz in der PPS-Population betrug: -2,6 (95%-KI [-10,283;5,079]) und stützt damit insgesamt die Ergebnisse der Analysen der ITT- sowie der modifizierten ITT-Analysen.

Die Ergebnisse des binären Endpunktes klinisches Ansprechen sind aufgrund der Operationalisierung insgesamt schwierig zu interpretieren (siehe Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität). Darüber hinaus wurden bis zum Datenschnitt an Tag 42 insgesamt 38 Patienten der Kategorie „Not Applicable“ zugeordnet. Die Definition „Not Applicable“ umfasst keine Anzeichen und Symptome zum Zeitpunkt des Screening, sodass unklar ist, ob diese Patienten gemäß den Einschlusskriterien überhaupt randomisiert hätten werden dürfen. Bereits zu Studienbeginn wurden gemäß den Angaben des pU, von den 527

randomisierten Patienten insgesamt 11 Patienten nicht in die ITT-Population eingeschlossen. Von diesen 11 Patienten, die nach der Randomisierung nicht in die ITT-Population (N=516) eingegangen sind, erfüllten fünf Patienten nicht die Ein-/Ausschlusskriterien und sechs Patienten nahmen die Studienmedikation aus anderen Gründen nicht ein. In der Publikation von Maertens et al. (2015) wurden darüber hinaus Inkonsistenzen des Endpunktes diskutiert: „[...] *When analysing individual components of the data review committee-assessed overall response in our study, an inconsistency was noted between clinical response and radiological response rates*”.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wurde als hoch eingestuft.

In der Phase-III-Studie VITAL betrug die Gesamtmortalität in der Patienten-population mit vermuteter oder gesicherter Mukormykose gemäß Definition des unabhängigen DRC an Tag 42 37,8 % und an Tag 84 43,8 %. Die Sterblichkeit der Studie VITAL wurde mit der in der Literatur berichteten Sterblichkeit von unbehandelten Patienten (Behandlung mittels chirurgischer Resektion war erlaubt) verglichen. Die zur Beantwortung der Fragestellung identifizierten Publikationen können bedingt durch die Darstellung in Modul 4 nur eingeschränkt beurteilt werden. Es gibt Limitationen hinsichtlich der Zeiträume, Länder/Regionen und Methodik der Datenerhebung sowie der Studiengröße. Zudem wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnosestellung post mortem erfolgte. Eine vergleichbare Analyse der Sterblichkeit von unbehandelten Patienten wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von Isavuconazol der FDA vorgelegt. Diese Analyse beinhaltete, neben den Angaben aus den Publikationen, zusätzlich eine weitere nicht publizierte Analyse der Fungiscope-Registerdaten [34]. Die FDA schlussfolgerte, dass die Annahme des Mortalitätsrisikos bei unbehandelten Patienten mit Mukormykose konsistent sei und die in der Literatur berichtete Sterblichkeit mit einer hohen Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Sterblichkeitsraten der unbehandelten Patienten mit Mukormykose entsprächen: *“The 21 primary therapy isavuconazole patients in Study 9766-CL- 0103 were matched to 33 Fungiscope controls. All of the Fungiscope matched controls received treatment with some form of amphotericin B therapy as primary treatment and 12 controls were switched to posaconazole for continued therapy. All-cause mortality through Day 42 rates were 33.3% (7/21) with a 95% confidence interval (14.6, 57.0) for the Study 9766-CL-0103 isavuconazole cases and 39.4% (13/33) with a 95% confidence interval (22.9, 57.9) for the Fungiscope matched controls. While a direct comparison of the isavuconazole cases with the Fungiscope matched controls is not made due the inability to define a non-inferiority margin for assessing the effect of treatment with amphotericin B over no therapy, the all-cause mortality rate through Day 42 for isavuconazole appears to be consistent with that seen for the Fungiscope matched controls who primarily received some form of amphotericin B which is the only antifungal approved for invasive mucormycosis.”*

Die mITT-Aspergillus-Population umfasste 24 Patienten mit einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Aspergillose, von denen 20 Patienten eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in der mITT-Aspergillus-Population sind mit den Ergebnissen der Studie SECURE für die Patienten, die keine Nierenfunktionsstörung aufwiesen, vergleichbar.

Die European Medicines Agency (EMA) kam zu dem Fazit: *“the efficacy data submitted in support of mucormycosis give support to the indication “mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate”, with the limitations of clinical data”*. [16]

Insgesamt kann der Einschätzung der EMA gefolgt werden.

### **3.5 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

### **3.6 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

In beiden Studien erfolgte die Erhebung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). 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. Alle auftretenden UE von Patienten wurden fortlaufend bis zur ersten Follow-up-Untersuchung (28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation) und bis zur zweiten Follow-up-Untersuchung (8 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation) dokumentiert, falls ein UE nach der ersten Follow-up-Untersuchung andauerte.

In der Studie SECURE war das Auftreten von UE im Isavuconazol-Arm und Voriconazol-Arm vergleichbar. Interventions- und Kontrollgruppe sind hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Variablen sowie der Beobachtungszeit vergleichbar. Im Isavuconazol-Arm wurden im Vergleich zum Voriconazol-Arm weniger UE, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, berichtet. Darüber hinaus wurden bei der Behandlung mit Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol weniger unerwünschte Wirkungen in Bezug auf die SOC Leber-Galle, Haut und Augen beobachtet. Insgesamt brachen jedoch viele Patienten die Studie ab. Gemäß der Einschätzung der EMA wurde das Sicherheitsprofil von Isavuconazol gut und umfassend dokumentiert: *“For the final dosing regimen used, the comparative safety data available from study 9766-CL-0104 indicated that the safety profile of isavuconazole compared favourably with that of voriconazole. In most SOCs isavuconazole had numerically lower rates of TEAEs, the differences observed for the SOCs eye disorders and hepatobiliary disorders being statistically significant. This difference was however difficult to interpret since the safety database of isavuconazole was rather limited and since the safety profile heavily relied on the results of the controlled study 9766-CL-0104.”*[16]

In der Studie VITAL waren die fünf häufigsten UE, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen und Fieber. Beim Auftreten von UE wurde innerhalb der Safety-Population zwischen Patienten mit und ohne eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden. Gemäß der Einschätzung der EMA ist ein Unterschied im

Auftreten von UE bei Patienten mit und ohne eingeschränkte Nierenfunktion zu erwarten: „*In the uncontrolled study 9766-CL-0103 the difference in AE rates between those with and without renal impairment is expected. Comparing rates between isavuconazole groups in the two pivotal studies was however considered not informative due to the differences in the study populations.*” [16]

Das Sicherheitsprofil für Isavuconazol wurde von der EMA als sicher eingestuft [17]. Insgesamt kann der Einschätzung der EMA gefolgt werden.

In den Fachinformationen (es gibt zwei separate Fachinformationen, eine für die orale und eine für die intravenöse Anwendung) wird angemerkt, dass für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen sollte [7,8]. Die EMA stufte das Sicherheitsprofil von Isavuconazol insgesamt gemäß den erwarteten Nebenwirkungen für ein Antimykotikum aus der Wirkstoffklasse der Azole ein.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Isavuconazol sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung invasiver Mykosen besitzt.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Isavuconazol ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Die Nutzenbewertung von Isavuconazol basiert auf den zulassungsbegründenden Studien SECURE und VITAL. Die Studie SECURE ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, verblindete, klinische Studie der Phase 3 (Nicht-Unterlegenheitsstudie) und die Studie VITAL ist eine nicht randomisierte, offene, einarmige Studie der Phase 3.

### Studie SECURE – Anwendungsgebiet A

Die Ergebnisse der Studie SECURE werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Isavuconazol ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Tabelle 38: SECURE – Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt <sup>1)</sup>	Isavuconazol vs. Voriconazol	Effekt
<b>Mortalität</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] n (%)</b>	
Gesamtmortalität bis Tag 42 <sup>1)</sup>	ITT-Population <sup>2)</sup> : -1,0 [-7,759;5,683] <sup>3)</sup> 48 (18,6) vs. 52 (20,2)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
	mITT-Population: -2,6 [-12,184;6,916] <sup>3)</sup> 28 (19,6) vs. 30 (23,3)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
	myITT-Population: -2,7 [-12,893;7,542] <sup>3)</sup> 23 (18,7) vs. 24 (22,2)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
	PPS-Population: -2,6 [-10,283;5,079] <sup>3)</sup> 26 (15,1) vs. 31 (17,7)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
	Post-hoc-ITT-Population <sup>5)</sup> : -1,1 [-7,9;5,7] <sup>3)</sup> 53 (20,1) vs. 57 (22,0)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
Gesamtmortalität bis Tag 84	ITT-Population <sup>6)</sup> : -1,4 [-9,150;6,340] <sup>3)</sup> 75 (29,1) vs. 80 (31,0)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
	mITT-Population: -5,5 [-16,059;5,148] <sup>3)</sup> 43 (30,1) vs. 48 (37,2)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>
	myITT-Population: -5,7 [-17,062;5,577] <sup>3)</sup> 35 (28,5) vs. 39 (36,1)	$\leftrightarrow$ <sup>4)</sup>

Endpunkt <sup>1)</sup>	Isavuconazol vs. Voriconazol	Effekt
Morbidität	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert n (%)	
Klinisches Ansprechen gemäß Prüfarzt		
Bis Tag 42	<u>ITT-Population:</u> 0,989 [0,874;1,120]; 0,864 <sup>7)</sup> 164 (67,2) vs. 159 (67,9) <u>mITT-Population:</u> 0,2 [-10,873;11,220] <sup>3)</sup> 88 (64,2) vs. 74 (61,7) <u>myITT-Population:</u> 1,052 [0,865;1,280]; 0,612 <sup>7)</sup> 78 (66,7) vs. 64 (63,4)	↔ <sup>4)</sup>  ↔ <sup>4)</sup>  ↔ <sup>4)</sup>
Klinisches Ansprechen gemäß DRC		
Bis Tag 42	<u>ITT-Population:</u> 1,103 [0,950;1,281]; 0,200 <sup>7)</sup> 142 (64,0) vs. 127 (58,0) <u>mITT-Population:</u> -5,8 [-17,368;5,802] <sup>3)</sup> 89 (64,0) vs. 69 (57,5) <u>myITT-Population:</u> 1,071 [0,872;1,317]; 0,513 <sup>7)</sup> 77 (64,7) vs. 61 (60,4)	↔ <sup>4)</sup>  ↔ <sup>4)</sup>  ↔ <sup>4)</sup>
<b>Lebensqualität</b>		
Keine bewertungsrelevanten Daten		
<b>Sicherheit (SAF-Population)</b>		
<b>n (%)</b>		
UE, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen <sup>1)</sup>	109 (42,4) vs. 155 (59,8)	↑↑
SUE <sup>2)</sup>	134 (52,1) vs. 149 (57,5)	↔ <sup>4)</sup>
Behandlungsbedingte SUE	28 (10,9) vs. 29 (11,2)	↔ <sup>4)</sup>
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	37 (14,4) vs. 59 (22,8)	↑↑
UE, das zum Tod führte	62 (24,1) vs. 72 (27,8)	↔ <sup>4)</sup>
Behandlungsbedingte UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	21 (8,2) vs. 35 (13,5)	↔ <sup>4)</sup>
Behandlungsbedingte UE, das zum Tod führte	7 (2,7) vs. 6 (2,3)	↔ <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und zwei Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor.

<sup>3)</sup> Behandlungsunterschied anhand Cochran-Mantel-Haenszel berechnet. Stratifiziert nach geografischer Region, allogener BMT-Status und unkontrollierter Malignität.

<sup>4)</sup> Nicht-Unterlegenheit

<sup>5)</sup> Gemäß Maertens et al. (2015): Streng definierte Intention-to-treat-Population (alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)

<sup>6)</sup> Bei drei Patienten im Isavuconazol-Arm und fünf Patienten im Voriconazol-Arm lag ein unbekannter Überlebensstatus vor.

<sup>7)</sup> Relatives Risiko

## **VITAL – Anwendungsgebiete A und B**

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, werden die Ergebnisse der Studie VITAL deskriptiv zusammengefasst. Primärer Endpunkt der Studie VITAL war das Gesamtansprechen, einem kombinierten Endpunkt aus den Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Einzelkomponenten radiologisches Ansprechen und mykologisches Ansprechen nicht einbezogen, da diese Komponenten ausschließlich mittels bildgebender Verfahren und anhand mikrobiologischer Laborparameter erhoben wurden. Die Einzelkomponente klinisches Ansprechen beurteilt durch das DRC wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft.

Anwendungsgebiet B – Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist: Bis Tag 42 wurde der Endpunkt klinisches Ansprechen von 15 (45,5 %), bis Tag 84 von 12 (36,4 %) und bis zum individuellen Behandlungsende von 14 (45,2 %) Patienten in der mITT-Mucorales-Population erreicht. In dieser Population verstarben bis Tag 42 insgesamt 14 Patienten und bis Tag 84 weitere 16 von insgesamt 37 Patienten. Von den Patienten, die entweder refraktär oder intolerant auf eine antimykotische Therapie waren, verstarben bis Tag 42 und Tag 84 insgesamt 7 von 16 Patienten (43,8 %). Insgesamt waren 13 Patienten der mITT-Mucorales-Population refraktär/intolerant auf eine Behandlung mit Amphotericin B. Als Referenz für die Sterblichkeit in der mITT-Mucorales-Population wurde eine historische Kontrolle herangezogen. Die gewichtete Sterblichkeit der historischen Kontrolle lag gemäß den Angaben des pU bei 83,4 %.

Anwendungsgebiet A – Invasive Aspergillose: In der mITT-Aspergillus-Population erreichten bis Tag 42 insgesamt 14 (58,3 %), bis Tag 84 insgesamt zehn (41,7 %) und bis zum individuellen Behandlungsende 13 (56,5 %) Patienten den Endpunkt. Es verstarben bis Tag 42 insgesamt drei Patienten und bis Tag 84 insgesamt sechs Patienten. Diese Teilpopulation wurde ergänzend zu den Ergebnissen der Studie SECURE dargestellt, da von den 24 Patienten der mITT-Aspergillus-Population insgesamt 20 Patienten eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Die Ergebnisse der Studie VITAL sind hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie SECURE für die Patienten, die keine Nierenfunktionsstörung aufweisen.

Das Sicherheitsprofil wurde von der EMA insgesamt als sicher eingestuft: *“CHMP agreed that the safety profile of isavuconazole, as observed when using the posology recommended in the Cresemba SmPC is generally considered reassuring.”*[16]

## Referenzen

1. **Astellas Pharma Global Development.** Sample Case Report: Form - SECURE (9766-CL-0104) [unveröffentlicht]. 2013.
2. **Astellas Pharma Global Development.** Statistical Analysis Plan: A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi (9766-CL-0104) [unveröffentlicht]. 2013.
3. **Astellas Pharma Global Development.** 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) [unveröffentlicht]. 2013.
4. **Astellas Pharma Global Development, Basilea Pharmaceutica International.** Clinical Study Report : A Phase III, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi [unveröffentlicht]. 2014.
5. **Astellas Pharma Global Development, Basilea Pharmaceutica International.** 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 [unveröffentlicht]. 2014.
6. **Basiela Medical, Quinitiles.** Sample Case Report: Form - VITAL (9766-CL-0103) [unveröffentlicht]. 2013.
7. **Basilea Medical.** CRESEMBA 100 mg Hartkapseln [online]. 10.2015. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. **Basilea Medical.** CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2015. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. **Bigby TD, Serota ML, Tierney LM, Jr., Matthay MA.** Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1986;89(3):435-439.
10. **Bonifaz A.** *Micología médica básica*. 4 ed. Mexico DF: McGraw-Hill; 2012.
11. **Boon AP, O'Brien D, Adams DH.** 10 year review of invasive aspergillosis detected at necropsy. *J Clin Pathol* 1991;44(6):452-454.
12. **Brown J.** Zygomycosis: an emerging fungal infection. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(24):2593-2596.
13. **Cornely OA.** Aspergillus to Zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. *Infection* 2008;36(4):296-313.

14. **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.** 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. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821.
15. **Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV.** Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:113-139.
16. **European Medicines Agency (EMA).** Cresemba: European public assessment report EMEA/H/C/002734/0000 [online]. 29.10.2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 14.12.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002734/WC500196130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf).
17. **European Medicines Agency (EMA).** Public summary of opinion on orphan designation: Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis [online]. 2014. [Zugriff: 07.07.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2014/07/WC500169890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169890.pdf).
18. **Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K.** Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33(1):23-32.
19. **Gupta KL, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Jha V, Radotra BD, et al.** Renal zygomycosis: an under-diagnosed cause of acute renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*;14:2720-2725.
20. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).** Choice of control group and related issues in clinical trials (E10) [online]. 07.2000. Genf (SUI): ICH. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/choice-of-control-group-and-related-issues-in-clinical-trials.html>.
21. **Lange S, Bender R, Ziegler A.** Äquivalenzstudien und Nicht-Unterlegenheitsstudien. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e53-56.
22. **Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al.** Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015.
23. **Modell W, Houde RW.** Factors influencing clinical evaluation of drugs; with special reference to the double-blind technique. *J Am Med Assoc* 1958;167(18):2190-2199.
24. **Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al.** Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):575-579.

25. **Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, et al.** Zygomycosis in Italy: A survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *Journal of Chemotherapy* 2009;21:322-329.
26. **Riede UN, Schaefer HE (Eds.)** Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1993.
27. **Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al.** Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.
28. **Senn S.** Inherent difficulties with active control equivalence studies. *Stat Med* 1993;12(24):2367-2375.
29. **Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al.** 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. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1859-1867.
30. **Spellberg B, Edwards J, Jr., Ibrahim A.** Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):556-569.
31. **Sugar AM.** Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:126-129.
32. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Cresemba: 207500Orig1s000 / 207501Orig1s000; medical review(s) [online]. 08.07.2014. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 09.10.2015]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207500Orig1207501Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207500Orig1207501Orig1s000MedR.pdf).
33. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Cresemba: 207500Orig1s000 / 207501Orig1s000; statistical review(s) [online]. 08.07.2014. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 09.10.2015]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207500Orig1207501Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207500Orig1207501Orig1s000StatR.pdf).
34. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** FDA Briefing Document: Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting January 22, 2015: CRESEMBA® [unveröffentlicht]. 2015.
35. **Vogl T.** Computertomographisches Erscheinungsbild der pulmonalen Mukormykose. *Fortschr Röntgenstr* 2000;172:604-608.
36. **Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al.** Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-360.
37. **Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M.** Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* 1999;37(6):1732-1738.

## Anhang

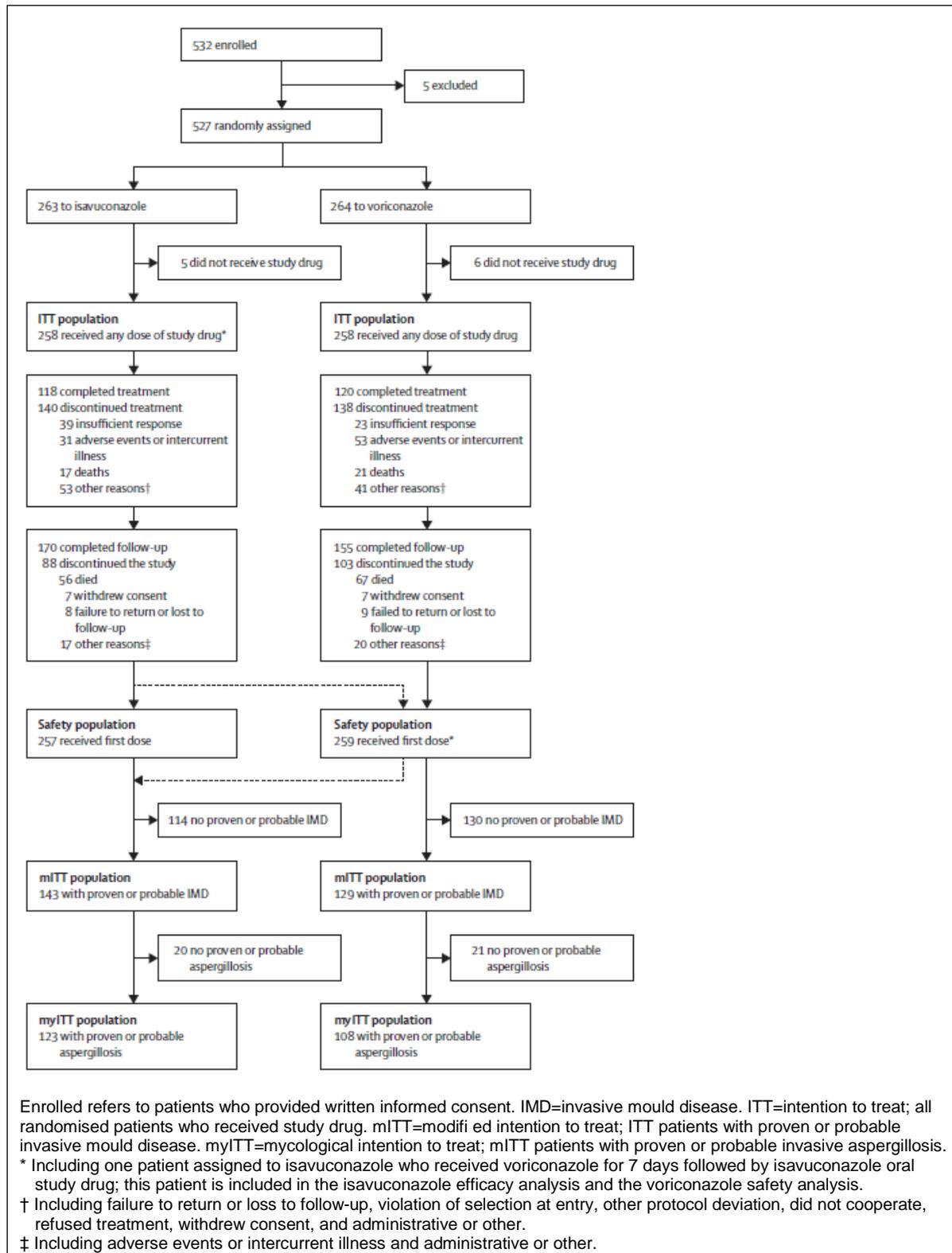


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie SECURE

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Isavuconazol**

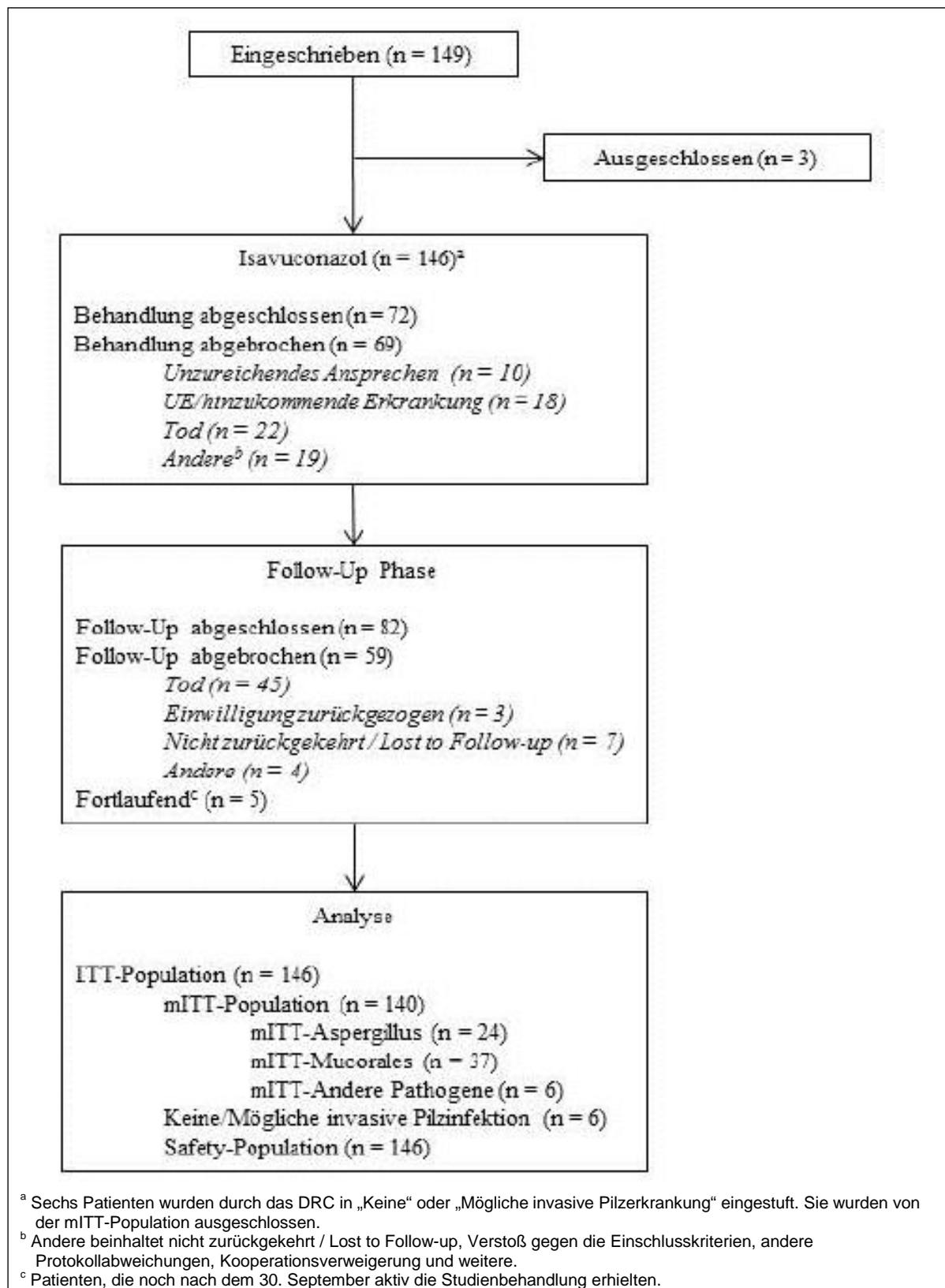


Abbildung 3: Patientenfluss der Studie VITAL